

論文審査の結果の要旨

氏名：小林 理

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Wee1 阻害薬を用いた子宮頸癌における抗腫瘍作用の評価

審査委員：（主査） 教授 早川 智

（副査） 教授 石井敬基 教授 森岡 一朗

教授 高橋 悟

子宮頸癌はヒトパピローマウイルス(Human papilloma virus : HPV)感染に起因する代表的なヒトのウイルス誘発腫瘍である。癌化の分子機序は高リスク型 HPV が保有する E6、E7 蛋白質が p53 および網膜芽細胞腫タンパク質の不活化をもたらす事に起因する。P53 による G1 チェックポイントは癌化に伴う細胞の不死化過程で極めて重要であるが、この他にも、DNA 損傷応答は G2/M チェックポイントに依存する。この経路において Wee1 遺伝子が重要な役割を果たす。学位申請者である小林理氏は、この Wee1 に注目し、阻害薬を用いて様々なレベルの HPV 感染を有する複数の子宮頸部癌細胞株と、非感染癌細胞株で化学療法および放射線化学療法との併用における治療増強効果を検討した。その結果、HPV 感染のある細胞株で Wee1 阻害薬 (AZD1775) は単独では細胞障害性が見られないが、シスプラチンや放射線による障害性を増強することを示した。Wee1 阻害薬には正常細胞障害性がなく高度の選択制があることから、既存治療法の増強作用をもたらすことで、total cell killing を達成し、根治的切除不能な子宮頸癌に対する新たな治療開発の一端に貢献することが予測されるとする内容であった。

本研究発表に対し、審査員から Wee1 阻害の機序や相乗効果、既出論文との整合性と新規性、臨床における発展性などの質問がなされた。予備審査会において申請者は的確にこれに返答し、Thesis もこれをもとさらに追加実験を行い適切に加筆修正がなされた。

我が国は、HPV ワクチンに対する忌避感が強く、接種率が諸外国に比べて著しく低い。またがん検診率も低いことから、進行がんの状態を受診する患者さんや不幸にして再発する患者さんも少なくない。本研究は産婦人科腫瘍学、とくに進行あるいは再発子宮頸がんの集学的治療に新たな治療戦略を提案するもので極めて価値のある論文である。さらに、HPV が関与する他の消化器癌や口腔癌で HPV 陽性であれば応用が可能となる。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以上

令和 2 年 2 月 19 日