

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 小玉 勇太

論 文 題 目

Oxytocin receptor is a promising therapeutic target of malignant mesothelioma

(オキシトシン受容体は悪性中皮腫における有望な治療標的である)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

芳川 豊史 

名古屋大学教授

委員

安藤 雄一 


名古屋大学教授

委員

鈴木 洋 

名古屋大学准教授

指導教員

橋本 直純 

## 論文審査の結果の要旨

別紙1-2

今回、悪性中皮腫に対して、Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE) と、The Cancer Genome Atlas (TCGA) を用いて bioinformatics 解析を実施した。その結果、オキシトシン受容体 (OXTR) が悪性中皮腫において著しく高発現していることを発見した。また、TCGA を用いた悪性中皮腫 85 症例の全生存期間に対する多変量解析で、OXTR 発現レベルが独立した予後不良因子であることも同定した。以上の解析結果に基づき、OXTR の高発現が悪性中皮腫の腫瘍進展を促進するという仮説の下、*in vitro/vivo* で機能解析を実施した。OXTR が高発現している複数の中皮腫細胞株に対して、同受容体をノックダウンすると、G1 cell cycle arrest に起因した増殖抑制を引き起こし、同受容体阻害剤投与で中皮腫細胞の増殖が抑制された。以上のことから、OXTR の高発現が、悪性中皮腫の腫瘍進展に深く関わり、有望な治療標的になりうることが示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. CCLE を用いて 25 種類の各がん種細胞株毎の OXTR の mRNA を比較したところ、悪性中皮腫細胞株で最も高発現しており、実際の臨床組織検体のデータベースである TCGA を用いた 37 種類の各がん腫組織毎の比較でも同様の結果であった。また、OXTR が高発現していることで知られている正常乳腺組織と比較して、中皮腫症例の約 30% は同等の発現レベルであることを TCGA のデータ解析で示した。
2. IL-1 $\beta$  や IL-6 がヒトの子宮筋層の OXTR 発現制御に関与するという既報があり、中皮腫細胞株に添加して OXTR の発現レベルを RT-PCR で評価したが有意な変化を認めなかった。CCLE・TCGA の解析で、細胞株・組織検体共に OXTR 高発現群では NF2 が不活化していることが多い傾向にあった。そこで、OXTR が低発現かつ NF2 が正常発現している複数の中皮腫細胞株で NF2 をノックダウンしたところ、OXTR の発現が有意に上昇したことから、NF2 の不活化は中皮腫における OXTR の発現上昇に関与している可能性が考えられる。
3. 内因性のオキシトシン (OXT) は他がん腫と比較し悪性中皮腫で高発現しておらず、中皮腫においては OXTR の高発現が増殖に重要な役割を担っていると考えられる。また、OXT などの小分子を除去した活性炭処理済の fetal calf serum (FCS) を用いて中皮腫細胞株の OXTR をノックダウンした時の細胞増殖能抑制効果は、通常の FCS を用いた時と比較して低い傾向にあった。
4. Cligosiban は他疾患において、無作為化二重盲検プラセボコントロールの第 II 相臨床試験がすでに実施されており、2400mg/日の連日経口投与で安全性が確認されている。抗がん剤として使用された経験はないため、ヒトにおける正確な薬物治療濃度モニタリングは実施されておらず、さらなる投与量の増量が期待できる。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	小玉勇太
試験担当者	主査	芳川 豊史	副査 <sub>1</sub>	安藤 雄
	副査 <sub>2</sub>	鈴木 洋	指導教員	橋本 直秋
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 他がん腫や正常組織でのOXTR発現について</li> <li>2. OXTRが悪性中皮腫において高発現するメカニズムについて</li> <li>3. 悪性中皮腫とオキシトシンの関係について</li> <li>4. Cligosibanを抗がん剤として使用する場合の投与量について</li> </ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				