

別紙 1 - 1

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 各務 智彦

論 文 題 目

Identification of proteasomal catalytic subunit *PSMA6* as a  
therapeutic target for lung cancer

(肺がん治療標的としてのプロテアソームサブユニット *PSMA6* の同定)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

安藤 雄一 

名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 


名古屋大学教授

委員

加藤 昌志 

名古屋大学教授

指導教授

長谷川 好規 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

プール型 shRNA ライブラリーを使用し、肺癌細胞の増殖と生存に必須な遺伝子の機能的スクリーニングを実施した。スクリーニング結果から、近年悪性腫瘍との関連が報告されている、プロテアソーム関連の 6 個の候補遺伝子に注目した。マイクロアレイ解析では、プロテアソームサブユニット遺伝子である *PSMA6* が、正常気道上皮細胞株と比較して肺癌細胞株で有意に高い発現を示した。外科検体の免疫染色では 20 症例中 18 症例において、正常肺と比較し腫瘍検体で *PSMA6* タンパクの発現増加をみとめた。また、肺癌細胞株 111 株中 8 株 (7.3%) で *PSMA6* の遺伝子増幅が認められた。*PSMA6* のノックダウンにより、肺癌細胞株においてのみアポトーシスと G2/M 停止が認められた。これらの結果から *PSMA6* が非小細胞肺癌治療の標的とな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. *PSMA6* の遺伝子増幅がない細胞株でも *PSMA6* の過剰発現が見られており、遺伝子増幅以外のメカニズムの存在が示唆された。*Nrf2* は *PSMA6* を含む多くのプロテアソームサブユニットの発現を増加させ、プロテアソーム活性を増加させることが知られており、原因の一つと考えられた。しかし本研究で行ったマイクロアレイ解析では、*PSMA6* と *Nrf2* の発現において有意な相関は認められなかった。
2. がん細胞では正常細胞と比較してプロテアソーム活性が亢進しており、その抑制によりアポトーシスが導かれることが知られている。今回 *PSMA6* のノックダウンによりプロテアソーム活性が 50%程度に抑制されており、それによりアポトーシスが導かれたと考えられた。一方、*PSMA6* のノックダウンにより、H460、H1299、HBEC3 でいずれも同程度にプロテアソーム活性が抑制されたことから、アポトーシスの誘導がプロテアソーム活性の抑制程度と必ずしも相関しないことが示され、プロテアソーム活性以外の機序が示唆された。
3. 現在、*PSMA6* を特異的に阻害する薬剤はないため、化合物スクリーニングを行って *PSMA6* 標的薬剤を発見する必要がある。

本研究は、非小細胞肺癌の新たな治療標的として有望な遺伝子を同定した。

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	各務 智彦
試験担当者	主査	安藤雄一	豊岡伸哉	加藤昌志
	指導教授	長谷川好規		

## (試験の結果の要旨)

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。

1. PSMA6の発現上昇のメカニズムについて
2. PSMA6のノックダウンによりアポトーシスが引き起こされる機序について
3. 治療への展望について

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。