

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	中 村 能 章
論文審査担当者	主 査	先端医科学	佐 谷 秀 行	
		国立がん研究センター	牛 島 俊 和	
先端医科学	河 上 裕		内科学	金 井 隆 典
病理学	金 井 弥 栄			
学力確認担当者：			審査委員長：河上 裕	
			試問日：平成29年11月14日	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>論文題名：Targeting of super-enhancers and mutant BRAF can suppress growth of <i>BRAF</i>-mutant colon cancer cells via repression of MAPK signaling pathway (スーパーエンハンサーと変異BRAFを標的とする治療はMAPKシグナル経路の抑制を通じて<i>BRAF</i>変異大腸がんの増殖を抑制する)</p> <p>本研究では、大腸がんの細胞株についてスーパーエンハンサー (SE) の解析を行った結果、mitogen-activated protein kinase (MAPK) シグナル経路に関連していることが示された。また、BET (bromodomain and extra-terminal) 阻害剤に感受性の大腸がん細胞株には<i>BRAF</i>変異や<i>PIK3CA</i>変異が多く見られ、<i>BRAF</i>変異大腸がんに対して<i>BRAF</i>阻害剤とBET阻害剤を併用することで、MAPKシグナル経路やその他のがん関連シグナル経路が抑制され、<i>in vivo</i>、<i>in vitro</i>で抗腫瘍効果が見られることが示された。</p> <p>審査では、まずSEの定義やその生物学的意義について問われた。SEはH3K27acやメチル化が豊富に存在する領域と定義されており、より強い転写活性を有していることが過去の研究で示されているため、この定義について世界的にコンセンサスが得られていると回答された。シグナルの中からMAPKシグナル経路がSEと関連していることを見出した方法について問われた。がん細胞株のSE関連遺伝子について、遺伝子オントロジー解析を行った結果、全がん細胞株で共通して、MAPKシグナル経路が有意に関連していることが示されたことが回答された。また、RKO細胞株においてvemurafenibの投与24時間でERKのリン酸化が再活性化していたことの意義について質問された。<i>BRAF</i>変異大腸がんの<i>BRAF</i>阻害剤に対する抵抗性に関わる重要な機序として、MAPKシグナル経路の再活性化が知られ、現在第III相臨床試験でも検証されており、本研究においてもBET阻害剤を加えることでMAPKシグナル経路の再活性化を抑制したことは意義があると考えていると回答された。続いて本研究に何を追加して検討すれば、さらに良い研究になったかと問われた。BET阻害剤の前後の<i>BRAF</i>変異大腸がんのSEを解析し、どのSEが治療効果に影響しているかを検討することでさらなるメカニズムの解明に繋がると考えていることが回答された。<i>BRAF</i>変異がない大腸がんに対してBET阻害剤の応用の可能性があるかという質問に対しては、BET阻害剤が大腸がんでも重要なMAPKシグナル経路を抑制することから、<i>BRAF</i>変異がない大腸がんに対しても有効な可能性があるかと回答された。臨床検体を用いたSEの解析、<i>BRAF</i>変異との関連が知られているCpGアイランドメチル化形質の解析、全エクソームシーケンスなどのオミックス解析は行わなかったのかとの質問があったが、これらは今後の検討課題であると回答された。</p> <p>以上のように本研究では検討すべき点を残しているものの、大腸がんにおいてSEがMAPKシグナル経路を活性化し、<i>BRAF</i>変異大腸がんに対してBET阻害剤と<i>BRAF</i>阻害剤という新たな併用療法の有効性を明らかにした点において、今後の治療開発に繋がる有意義な研究であると評価された。</p>				