

京都大学	博士（医学）	氏名	Budiman Kharma
論文題目	Utilization of genomic signatures to identify high-efficacy candidate drugs for chemorefractory endometrial cancers. （薬剤感受性に基づく遺伝子発現解析を行い、化学療法抵抗性の子宮体癌に対して有効な候補薬剤を同定する）		
（論文内容の要旨） 子宮体癌は欧米の婦人科悪性腫瘍の最多病因であるだけでなく、日本でも新規患者数はこの10年で倍増し、子宮頸癌の患者数と比肩するようになり、進行例や高リスク例も多く経験されるようになったため、これまで以上に病態解明や治療法の開発が求められている。子宮体癌は臨床病理学的にエストロゲン依存性に発生する高分化型類内膜腺癌（タイプ1）とエストロゲン非依存性に発生する低分化型類内膜腺癌や漿液性腺癌（タイプ2）に大別される。子宮体癌の8割を占めるタイプ1は進展が緩やかで予後良好であるが、タイプ2は転移を起こしやすく再発高リスク群としてシスプラチン、ドキシソルビシン、パクリタキセルを組み合わせた術後化学療法が推奨されるものの奏功しない例も多く、依然その予後は不良である。近年、omics研究の発展により他癌腫において多剤耐性癌では遺伝子発現が異なることが示されている。本研究では、抗癌剤耐性で予後不良なタイプ2子宮体癌特有の遺伝子発現パターンを解明し個別化治療を確立することが子宮体癌全体の予後改善には不可欠と考え、遺伝子解析をもとに多剤耐性子宮体癌に有効な薬剤を探索した。 最初に2004年から2011年に当科で初回治療を行った子宮体癌262例の臨床病理学的検討を行ったところ、再発高リスク群94例では半数以上が抗癌剤に耐性を示してその5年生存率は65%と、低リスク群(100%)や中リスク群(98%)と比較して著しく予後不良であることが確認された(p<0.0001)。次に、公開統合データベースであるNCI60および子宮体癌マイクロアレイデータであるGSE2109を用いてバイオインフォマティクスに候補薬剤の同定を試みた。すなわち、実地臨床で使用されている29薬剤の50%細胞増殖抑制濃度(GI50)を基にNCI60の中で耐性と感受性を示す10細胞株同士の遺伝子発現を比較し各薬剤について感受性を分ける遺伝子群を同定し、その発現パターンに応じてGSE2109の各サンプルの薬剤感受性スコアを算出し、組織型ごとの予測感受性を比較した。すると、再発高リスクの漿液性腺癌の感受性スコアはシスプラチン、ドキシソルビシン、パクリタキセルで低い一方で、代謝拮抗剤のフルダラビン(p<0.001)や分子標的薬であるテムシロリムス(p<0.05)で高かった。当科で所有する子宮体癌細胞株20株についてマイクロアレイを行い、各細胞株の感受性スコアを算出したところ、HEC1A細胞株は漿液性腺癌同様のスコアパターンを示し、再発高リスク型と考えられた。同細胞株に対するフルダラビンの感受性効果を見たところ、試験管内での腫瘍細胞増殖が抑えられ(p<0.01)、濃度依存性にCaspase3の発現が誘導され細胞死がもたらされる(p<0.001)ことが分かっただけでなく、マウスでの投与実験でもシスプラチンと比較して有意に皮下腫瘍の増大が抑えられた(p<0.05)。 以上より、バイオインフォマティクスの手法を用いて薬剤感受性を予測解析することで再発高リスクであるタイプ2子宮体癌に有効な薬剤の同定が可能であった。フルダラビンは既に抗癌剤として血液腫瘍に用いられており、実際に多剤耐性子宮体癌に対して腫瘍抑制効果を示す可能性が期待される。			

（論文審査の結果の要旨）

わが国において子宮体癌は近年増加の一途をたどっており、再発リスクに応じた手術療法と化学療法が行われているが、低分化型類内膜腺癌や漿液性腺癌を中心とした再発高リスク群に有効な治療法は未だ確立されていない。本研究において、本学医学部附属病院で加療した262例を後方視的に検討したところ、子宮体癌のkey drugとされているシスプラチン、ドキシソルビシン、パクリタキセルを用いても再発高リスク群では44%が耐性を示し予後改善効果が見込めないことが明らかとなった。そこで、薬剤感受性情報を有するデータベースと組織型情報を有する子宮体癌のデータベースの遺伝子発現解析を通して市販薬剤の子宮体癌に対する感受性予測スコアを比較したところ、高リスク群では低-中リスク群よりもフルダラビンやテムシロリムスの感受性スコアが高かった。そこでフルダラビン高感受性スコアを示す3剤耐性の子宮体癌細胞株にin vitroでフルダラビンを添加したところ細胞増殖抑制と細胞死誘導が見られ、また、vivoでもマウス皮下腫瘍の増大が抑えられ、フルダラビンは薬剤耐性の子宮体癌に有効である可能性が示された。

以上の研究は、Bioinformaticsの手法を用いて薬剤感受性を予測することで再発高リスクの子宮体癌に対し有効な薬剤が同定できる可能性を示し、婦人科腫瘍学の進歩に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成26年2月4日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降