

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### High-Expression of p21 as a Potential Therapeutic Target in Ovarian Clear Cell Carcinoma

卵巣明細胞癌における p21 の発現と治療標的としての可能性

日本医科大学大学院医学研究科 女性生殖発達病態学分野  
大学院生 皆川 友希

*Anticancer Research* (2020) 掲載予定

癌化学療法などで DNA 損傷が生じると DNA 損傷応答 (DDR) が働く。DDR は癌化学療法への感受性に関与しており、DDR 分子は分子標的薬の治療標的にもなり得る。卵巣明細胞癌(CCC)は日本人に多く、他の組織型では比較的有効性が高いプラチナ製剤に対する耐性が高いため早期であっても予後不良となる。申請者らは、卵巣明細胞癌における DDR 関連蛋白の発現に着目し、治療標的としての可能性を模索した。

【方法】2013 年から 2019 年までに日本医大付属病院で手術を受けた CCC 患者 22 症例の手術標本を用いて、ホルマリン固定パラフィン包埋組織を作成し DDR 関連蛋白(CHK1、CHK2、TP53、p21)の発現を調べた。また、2 種類のヒト CCC 細胞株(JHOC-5、JHOC-9)を使用し、CHK1、CHK2 の発現・リン酸化と TP53、p21 の発現を評価した。さらに、シスプラチンおよび p21 阻害薬である UC2288 が、細胞増殖および細胞死に及ぼす影響を検討した。

【結果】CCC 組織標本では CHK1、CHK2、TP53 の発現を殆どの症例で認めた。p21 は、高発現タイプ 12 例(55%)と、低発現タイプ 10 例(45%)の 2 群に分類された。ヒト CCC 細胞株でも CHK1、CHK2、TP53 の発現は両細胞株で認められ、シスプラチン投与により CHK1 と CHK2 のリン酸化、TP53 の発現上昇がみられた。JHOC-5 では恒常的に p21 が核に低発現であったのに対し(低発現株)、JHOC-9 では高発現していた(高発現株)。また、p21 低発現株では、シスプラチン投与により p21 の発現は核・細胞質で増加したが、p21 高発現株では核の p21 高発現が持続するなど、両細胞株間で p21 の細胞内発現パターンに差異が認められた。どちらの細胞株にもシスプラチンでは軽度の抑制効果が、UC2288 では強い抑制効果がみられた。特に p21 高発現株 JHOC-9 で UC2288 投与による細胞数の明らかな減少が観察された。UC2288 投与により両細胞株で p21 の発現は低下したが、p21 高発現株では、caspase-3 の切断すなわちアポトーシスが有意に増加した。

【考察】p21 は DDR 関連分子の 1 つであり、細胞周期の停止、DNA 修復・複製、転写、

アポトーシス制御など多様な役割を担っている。p21 高発現株に p21 阻害薬を投与すると、低発現細胞株に比してアポトーシスが高頻度に観察された。本研究により、p21 阻害薬は p21 高発現 CCC 患者の治療に有効となる可能性が示唆された。

第2次審査では、①他の癌腫における p21 の発現、②p21 発現の程度を規定する因子、③ p21 阻害薬の実臨床における使用状況、および p21 阻害薬の副作用、毒性に関する事項、⑤他の先行研究との関係などについて質疑応答が行われ、それぞれの的確な回答を得た。

本論文は、プラチナ製剤抵抗性を示す卵巣明細胞癌における p21 が化学療法の標的分子となる可能性を示唆した初めての論文であり、p21 阻害薬の臨床応用に繋がる意義の高いものである。以上より学位論文として十分価値があると認定した。