

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2330 号

Clinical application of E3 ubiquitin ligase, SKP2, as potential diagnostic tool and novel therapeutic target in small cell lung cancer

小細胞肺癌の診断ツールならびに新規治療において SKP2 を標的とした臨床応用の探索

松本 直久 (まつもと なおひさ)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、極めて予後不良の悪性疾患である小細胞肺癌に着目し、新規の治療法を探究したものである。近年、小細胞肺癌において網羅的遺伝子解析によって新規の治療標的の同定が試みられているが、明確な標的遺伝子は同定されておらず、新規の治療法の開発には至っていない。そこで申請者は loss of function screening を利用し、小細胞肺癌において、その生存が E3 ユビキチンリガーゼである SKP2 に強く依存していることを見出した。これらの背景より、本論文では SKP2 に着目し、その発現ならびに機能解析を行っている。興味深い結果として、多くの小細胞肺癌の臨床検体において SKP2 の発現がみられ、さらに診断に標準的に使用されている Synaptophysin や Chromogranin A より感度が高いことが示されている。また SKP2 阻害剤に対して感受性が高いことを示し、RB1 遺伝子変異の有無により、その細胞増殖抑制の機序がアポトーシスまたは細胞老化が誘導されることを見出したことは特筆すべきことである。これらの結果から、小細胞肺癌において SKP2 が新たな免疫組織染色におけるマーカーとなり得る可能性を示し、さらに新たな治療標的の可能性を明らかにした臨床的に意義ある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。