

Prognostic significance of forkhead box M1 (FoxM1) expression and antitumour effect of FoxM1 inhibition in melanoma

伊東, 孝通

<https://hdl.handle.net/2324/1931777>

出版情報 : Kyushu University, 2017, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

(別紙様式2)

氏名	伊東 孝通
論文名	Prognostic significance of forkhead box M1(FoxM1) expression and antitumour effect of FoxM1 inhibition in melanoma
論文調査委員	主査 九州大学 教授 岩城 徹 副査 九州大学 教授 橋爪 誠 副査 九州大学 教授 前原 喜彦

論文審査の結果の要旨

Forkhead box M1 (FoxM1)は細胞周期を調節する転写因子で、多くの悪性腫瘍で発現亢進が知られている。悪性黒色腫におけるFoxM1の臨床的意義に関しては十分検討されておらず、FoxM1が悪性黒色腫治療のターゲットとなり得るかを解明することを目的とした。悪性黒色腫60例および悪性黒色腫細胞株を用いて免疫染色および分子生物学的手法を用いて検討した。FoxM1を過剰発現している悪性黒色腫患者ではメラノーマ特異的生存期間および無病生存期間が有意に短縮していた ($p<0.001$)。さらに悪性黒色腫におけるFoxM1の過剰発現は、コックス比例ハザードモデルを用いた多変量解析でも有意な独立予後不良因子であった (メラノーマ特異的生存期間: ハザード比 3.96、95%信頼区間1.12-14.27、 $p=0.032$; 無病生存期間: ハザード比 3.21、95%信頼区間1.08-9.67、 $p=0.037$)。悪性黒色腫細胞株を用いた実験で、FoxM1の特異的siRNAあるいは特異的阻害薬であるチオストレプトンを用いてFoxM1を阻害すると細胞株の増殖が抑制された。FoxM1阻害によってダカルバジンへの抗癌剤感受性が増強し、細胞株の遊走能・浸潤能も抑制された。これらの結果はFoxM1が悪性黒色腫において腫瘍の増殖転移に関与し、抗癌剤耐性についても重要な働きを担っていることを示唆している。これらの知見よりFoxM1阻害という新たな治療戦略が進行期悪性黒色腫の有効な選択肢となり得ると考えられる。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが概ね適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。