

Cancer genomic profiling identified dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in bladder cancer promotes sensitivity to gemcitabine

塚原, 茂大

<https://hdl.handle.net/2324/6758945>

出版情報 : 九州大学, 2022, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : Open Access. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

(別紙様式2)

氏名	塚原 茂大
論文名	Cancer genomic profiling identified dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in bladder cancer promotes sensitivity to gemcitabine
論文調査委員	主査 九州大学 教授 岡本 勇 副査 九州大学 教授 吉住 朋晴 副査 九州大学 教授 加藤 聖子

論文審査の結果の要旨

化学療法は筋層浸潤性膀胱癌に対する標準的な治療法であるが、化学療法感受性に関連するゲノム変化は十分に検討されていない。本研究は、化学療法への反応に関連する筋層浸潤性膀胱癌のゲノムランドスケープを調査し、ゲノム変化の生物学的役割を探ることを目的とした。

筋層浸潤性膀胱癌20例のターゲットエクソームシーケンスにより、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) をコードするDPYD遺伝子の病原性ミスセンス変異を含む様々なゲノム変化が明らかになり、申請者らはDPYDに着目した。DPYDおよびDPDの高発現は、筋層浸潤性膀胱癌患者のゲムシタビンに対する反応性の低下や、膀胱がん細胞のゲムシタビン抵抗性と関連していた。DPDの抑制は、細胞をゲムシタビンに対して脆弱化させ、DPDの過剰発現は、細胞毒性を有するゲムシタビン代謝物difluorodeoxycytidine diphosphateの活性低下により、細胞をゲムシタビン抵抗性にした。

この研究により、ゲムシタビンの代謝におけるDPDの新たな役割が明らかになった。DPYDのゲノム変化とDPDの発現は、ゲムシタビン治療における予測バイオマーカーとなる可能性が示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な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適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。