

論文内容要旨

報告番号	甲 先 第 350 号	氏 名	岩崎 純也
学位論文題目	トラベクテジンのSchlafen11を介した新規作用機序の探索		
<p>内容要旨</p> <p>トラベクテジンは、海洋生物由来の抗悪性腫瘍剤であり悪性軟部腫瘍やプラチナ感受性の再発卵巣癌において使用されている。トラベクテジンの抗腫瘍メカニズムには、nucleotide excision repair (NER) や homologous recombination repair (HRR) と言った DNA 修復機構がその抗腫瘍効果と関わりがあることが報告されている。また、近年の報告において、DNA 傷害性の抗悪性腫瘍剤の効果規定因子として <i>Schlafen11</i> (<i>SLFN11</i>) という遺伝子が注目をされている。以上のことから、本研究では Sarcoma 細胞株におけるトラベクテジンの抗腫瘍メカニズムにおける <i>SLFN11</i> の発現量の重要性を検討した。</p> <p>我々はまず、<i>SLFN11</i> の発現量の異なる細胞株を用いてトラベクテジンの抗腫瘍効果を評価し、<i>SLFN11</i> の発現量とトラベクテジンの抗腫瘍効果の間に正相関が認められることが明らかにした。そのため、<i>SLFN11</i> の発現量の高い Sarcoma 細胞株に対して、siRNA により <i>SLFN11</i> をノックダウンした時の抗腫瘍効果の違いを検討したところ、<i>SLFN11</i> をノックダウンすることにより抗腫瘍効果が減弱することが明らかとなった。</p> <p><i>SLFN11</i> が低発現の細胞において、DNA 傷害性の抗悪性腫瘍剤の効果が Ataxia Telangiectasia and Rad3 Related Protein (ATR) 阻害剤との併用により増強されることが報告されていることから、トラベクテジンと ATR 阻害剤の併用効果を評価した。<i>SLFN11</i> を siRNA によりノックダウンした細胞で抗腫瘍効果の上乗せが認められたことから、CRISPR-Cas9 システムを用いて <i>SLFN11</i> ノックアウト細胞を作製し、<i>In vivo</i> においても ATR 阻害剤とトラベクテジンの併用効果を評価した結果、<i>SLFN11</i> ノックアウト細胞において抗腫瘍効果が有意に増強された。</p> <p>また、<i>SLFN11</i> が高メチル化されていることにより <i>SLFN11</i> の発現が低下している細胞株において、DNA メチル化阻害剤を用いることで <i>SLFN11</i> の発現量が増加しトラベクテジンの抗腫瘍効果も増強されることが明らかとなった。</p> <p>以上のことから、トラベクテジンの効果と <i>SLFN11</i> の発現量との関係は、トラベクテジン抗腫瘍メカニズムの一部に過ぎないが、トラベクテジンの抗腫瘍効果メカニズムにおける <i>SLFN11</i> の重要性を明らかにでき、<i>SLFN11</i> 低発現の腫瘍に対しては ATR 阻害剤や DNA メチル化阻害剤との併用の有用性が示された。</p>			