

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 先 第 350 号	氏 名	岩崎 純也
審査委員	主査 中村 嘉利 副査 松木 均 副査 宇都 義浩		
学位論文題目 <p style="text-align: center;">トラベクテジンのSchlafen11を介した新規作用機序の探索</p>			
審査結果の要旨 <p>岩崎純也氏は、抗悪性腫瘍剤トラベクテジンのSchlafen11を介した新規作用機序の探索研究について学位論文を執筆し、本審査を受けた。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、DNA傷害性の抗悪性腫瘍剤の効果規定因子としてSchlafen11 (SLFN11) という遺伝子が注目をされている。よって、岩崎純也氏は、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SLFN11の発現量の重要性を検討した。</p> <p>まず、SLFN11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、SLFN11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を明らかにした。次に、SLFN11の発現量の高いSarcoma細胞株に対して、siRNAによりSLFN11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、SLFN11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を明らかにした。一方、SLFN11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。その結果、SLFN11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SLFN11ノックアウト細胞を作製してATR阻害剤とトラベクテジンの併用効果を評価したところ、SLFN11ノックアウト細胞においても抗腫瘍効果が有意に増強されることが確認された。また、SLFN11が高メチル化されてSLFN11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SLFN11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を明らかにした。</p> <p>以上の結果より、トラベクテジンの抗腫瘍効果メカニズムにおけるSLFN11発現の重要性が明らかとなり、SLFN11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> <p>以上本研究は、トラベクテジンの抗腫瘍効果の発現にはSLFN11が関与していることを証明したものであり、本論文は博士（工学）の学位授与に値するものと判定する。</p>			