



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	細胞周期チェックポイントの阻害が制がん剤および放射線の殺細胞効果に与える影響の解析〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	鈴木, 基史
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第12618号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65662
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Motofumi_Suzuki_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：鈴木 基 史

審査委員	主査	教授	稲	波	修
	副査	教授	滝	口	満 喜
	副査	准教授	森	松	正 美
	副査	准教授	山	盛	徹

学位論文題名

細胞周期チェックポイントの阻害が制がん剤および放射線の
殺細胞効果に与える影響の解析

一般的にがん細胞は化学療法や放射線などで DNA 障害が起きると、G₂ チェックポイントおよびスピンドルチェックポイント（SAC）が誘導され、細胞周期の停止によって、細胞は傷害 DNA を修復することが可能になる。これは誤った遺伝情報が次世代細胞に伝えられるのを防いでいると考えられており、これが治療に対する抵抗性に大きく寄与していると考えられている。現在、国内外では新たながん治療法を目指して、これらチェックポイントを標的とした薬剤の開発が進められてきているが、依然として副作用の少ない有望な薬剤はまだ開発されておらず、その増感分子機構についても明確に明らかになっていない。そこで鈴木基史氏は、本研究で培養がん細胞系を用いて、近年開発されたチェックポイント阻害剤の制がん剤や放射線による殺細胞効果に与える影響とその増感機構について検討した。

第一章では、近年開発された G₂ チェックポイントを制御する Chk1 の阻害剤である MK-8776 が放射線誘発性細胞死に与える影響について、古典的 Chk1 阻害剤の UCN-01 と比較、検討した。マウス乳がん由来 EMT6 細胞およびヒト子宮頸がん HeLa 細胞において、亜致死濃度の MK-8776 と放射線を併用した際に、治療線量域に相当する比較的低線量の 2.5 Gy 照射において両細胞において強い放射線増感効果を示した。しかし、亜致死濃度の UCN-01 の場合は 7.5 Gy 以上の高線量でのみで増感効果を示し、この 2.5 Gy の低線量照射では増感効果を示さなかった。さらに、MK-8776 は放射線による G₂ 期停止を阻害したものの、放射線照射後の DNA 二本鎖切断の量ならびその修復機構には影響を与えなかった。しかし、MK-8776 は不適切な分裂期開始を誘導することで分裂期の時間を延長させ、中心体複製異常を起こし、分裂期崩壊を増大させた。以上の結果は、本研究で用いた新規 G₂ チェックポイント阻害剤 MK-8776 は放射線による DNA 損傷修復機構に影響することなく、がん細胞の分裂期

の時間を延長させ、中心体複製異常を誘導し、細胞死の様式の一つである分裂期崩壊が増加させることを示しており、その殺細胞の増感効率は旧来から基礎研究や臨床試験において広く用いられてきた UCN-01 よりも優れたものであった。

第二章においては、SAC を制御する MPS1 に着目し、新規 MPS1 阻害剤である NMS-P715 または AZ3146 を用いて、これら MPS1 阻害剤が制がん剤エトポシドおよび放射線による殺細胞効果に与える影響について検討した。培養細胞としてマウス扁平上皮がん由来 SCCVII 細胞およびマウス乳がん由来 EMT6 細胞を用いた。まず、エトポシドまたは放射線を併用した際の細胞生存率を評価したところ、それぞれの MPS1 阻害剤はエトポシドによる殺細胞効果を増強し、放射線では全く増感を示さなかった。さらに、MPS1 阻害剤とエトポシドの併用により 4 倍体細胞が有意に増加したことから異常な細胞周期進行が誘導され、中心体複製異常と分裂期崩壊を増強することも明らかとなった。一方、放射線照射後に MPS1 阻害剤を処理してもこれらの反応に影響は認められなかった。以上の結果は MPS1 阻害を介した SAC の抑制はエトポシド処理後の細胞周期進行を異常に加速化させることで分裂期崩壊を誘導し、結果として細胞死が増加するという新しい増感機構の存在を示すものである。また、理由は現時点では不明であるが、SAC 阻害剤の増感効果は放射線では起こらなかったものの、制がん剤では強い増感効果が見られたことはチェックポイント阻害剤と制がん処置の組み合わせの選択が実際の増感効率に大きな差があることを示すものであり、今後の臨床への応用において重要な知見である。

本研究で亜致死濃度の新しいチェックポイント阻害剤と既存のがん治療法を併用することで、種々のがん細胞で著しい殺細胞効果の増感効果が得られること、そのメカニズムとしてがん細胞の異常な有糸分裂および中心体複製異常を誘導させ、分裂期崩壊を含む細胞死を増強することが明らかとなった。これらの知見は今後の薬剤開発と治療応用において極めて重要であると考えられる。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者鈴木基史氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第 6 条の規定による本研究科の行う学位論文の審査等に合格と認めた。