



Title	短期間のテロメラーゼ阻害はDNA損傷修復の抑制を介し造血器悪性腫瘍の抗がん剤に対する感受性を増強する [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	日高, 大輔
Description	配架番号 : 2557
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14091号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78052
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Daisuke_Hidaka_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（医 学） 氏 名 日 高 大 輔

	主査	教授	真 部 淳
審査担当者	副査	教授	佐 藤 典 宏
	副査	教授	玉 腰 暁 子
	副査	准教授	鬼 丸 力 也

学 位 論 文 題 名

短期間のテロメラーゼ阻害は DNA 損傷修復の抑制を介し造血器悪性腫瘍の抗がん剤に対する感受性を増強する

(Short-term telomerase inhibition sensitizes hematopoietic malignant cells to a genotoxic agent via suppression of the telomerase-mediated DNA repair process)

申請者は、テロメラーゼによる DNA 損傷修復機構と、短期間のテロメラーゼ阻害が造血器悪性腫瘍の抗がん剤に対する感受性を増強することを明らかにした。

審査にあたり、まず副査の鬼丸力也准教授より、CRISPR/Cas9 で切断した時にみられたテロメア配列挿入の頻度はかなり低いが DNA 修復にとって重要なイベントであると言えるか、という質問が出された。申請者は、低頻度ではあるが無数の DNA 損傷が起こる抗がん剤治療ではその一部でも修復が抑制できれば抗腫瘍効果があると推測される、またテロメラーゼは逆転写酵素でありテロメア配列以外の挿入にも関与している可能性がある、と回答した。続いて、テロメラーゼ阻害薬のイメテルスタットと各抗がん剤の相乗効果について、抗がん剤の種類によって相乗効果の有無に違いが出るのはどのような理由からか、という旨の質問が出された。申請者は、実験で用いた U937 細胞の場合は、代謝拮抗薬であるシタラビンとメトトレキサートにおいて相乗効果がみられず、抗がん剤の機序の違いによると考えられるが、抗がん剤の用量や投与の方法（持続投与か単回投与）によっても異なる結果が得られる可能性があり検討課題の一つであると、回答した。

次に副査の玉腰暁子教授より、健常人の検体はどのような手続きで採取されたのか、論文内に記載がないとの指摘があった。申請者は、口頭同意のうえ採取し検体は匿名化して保存した、この内容を学位論文内に追記する、と回答した。続いてイメテルスタットの併用治療はどのような手順を踏めば臨床に応用できるのかとの質問が出された。申請者は、

白血病や悪性リンパ腫のゼノグラフトモデルを用いた動物実験が必須である、と回答した。他に学位論文内の誤字の指摘あり、申請者はこれを修正すると答えた。

次に副査の佐藤典宏教授より、イメテルスタット単剤で治療効果がある疾患についてはどのような機序で効いているのか、との質問が出された。申請者はテロメア長短縮による病的な造血幹細胞のアポトーシスあるいは増殖抑制と考えられる、と回答した。続いて、今回の実験で主に用いられたイメテルスタットの濃度（1 μ M）は、単剤でヒトに投与されている用量と比較してどのような違いがあるか、という質問が出された。申請者は、イメテルスタットは単剤でヒトに投与されている用量より少ない量で相乗効果を示している、と回答した。続いてテロメラーゼと DNA 損傷修復に関して他の文献で考察されているか、との質問が出された。申請者は、テロメラーゼが DNA 損傷修復に関与していることを示唆する論文や、テロメラーゼ阻害が放射線や抗がん剤の効果を高めるとする論文はいくつかある。しかし明確な機序は存在せず、テロメア配列挿入という事象に注目した点が今回の論文の新規性である、と回答した。他、学位論文内の臨床試験番号が間違っているとの指摘あり、申請者は確認して訂正すると回答した。

最後に主査の真部淳教授より、多型としてのテロメア配列挿入は他で言われていないのか、との質問が出された。申請者は、データベース上にはあるが多型として報告された論文は認められない、と回答した。他、イメテルスタットとの併用について CCRF-CEM など急性リンパ性白血病の細胞でステロイドホルモンの併用はどうか、審査のスライドにのせていなかった臨床検体でのテロメラーゼの発現や予後との関連は重要なデータである、というコメントが出された。

この論文は、テロメラーゼのテロメア伸長とは異なる DNA 損傷修復という新たな機能を明らかにし、テロメラーゼ阻害薬が抗がん剤や放射線治療の効果を増強するというテロメラーゼ阻害薬の臨床開発につながる研究内容である点が高く評価される。今後の動物実験やヒトに対する臨床研究への応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。