



Title	Targeting cellular senescence in disease treatment
Author(s)	王, 雪冰
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16638号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16638
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98248
Type	doctoral thesis
File Information	WANG_Xuebing_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 王 雪 冰

主査	教授	山田	崇弘
審査担当者	副査	教授	畠山 鎮次
	副査	教授	近藤 亨

学 位 論 文 題 名

Targeting cellular senescence in disease treatment
(細胞老化を標的とした治療法に関する研究)

本研究は、腫瘍や早老症など様々な疾患に共通する細胞老化を標的とした治療戦略（セノセラピー）について検討するものである。腫瘍細胞の化学療法後と、DNA 修復障害に基づく早老疾患である色素性乾皮症（XP）の 2 つの老化モデルを用いて、セノリティック剤およびセノモルフィック剤の探索が行われた。第 1 章では、ヒト血管肉腫細胞においてシスプラチン（CDDP）やパクリタキセル（PTX）によって誘導された老化細胞に対するセノリティック治療の効果を検討し、特に ABT-263 が強力な細胞死誘導効果を持つことが示された。第 2 章では、XP 患者由来 iPS 細胞から誘導したメラノサイトを用い、紫外線や CDDP による老化モデルを構築し、薬剤スクリーニングから JAK 阻害剤およびクルクミノイドが候補として同定された。

審査にあたり、まず副査の畠山教授から、第 1 章において老化血管肉腫細胞が BCL-2 阻害剤 ABT-263 に高い感受性を示す一方で、グルタミナーゼ 1 阻害剤 BPTES および GPX4 阻害剤 RSL3 には十分な効果を示さなかった理由について質問があり、申請者は、老化細胞では抗アポトーシス経路が活性化し、特に BCL-2 ファミリータンパク質が高発現することから、BCL-2 阻害剤 ABT-263 に対する依存性が高くなるためであると回答した。また、BPTES の標的 GLS1 および RSL3 の標的 GPX4 は、老化誘導後に ISO-HAS-B 細胞でのみ発現が上昇し、MO-LAS-B 細胞では変化しなかったことから、標的遺伝子の発現量差が薬剤感受性の差異を生んだと説明した。続いて、図 14～21 において CDDP を両細胞株で評価した一方で、PTX を ISO-HAS-B 細胞のみに用いた理由について質問があり、申請者は、CDDP が DNA 損傷を介してより強く老化を誘導するため主実験に採用したが、臨床で最も広く使用される PTX については臨床的意義を踏まえた補足的検討として 1 細胞株での評価を行ったと回答した。また、第 2 章の薬剤スクリーニングで健常細胞を対照としなかった点について質問があり、申請者は、実務的負担を考慮した上で XP 細胞に絞ったとし、今後の in vivo モデルによる検証では健常細胞を加える必要があると述べた。

副査の近藤教授からは、化学療法とセノリティック治療の併用では腫瘍細胞を完全に除去できずに残存再発する可能性について質問があり、申請者は、腫瘍内の薬剤分布不均一により、血管近傍ではアポトーシスに至りやすい一方で、遠位部では薬剤が届きにくく老化状態で残存しやすいことを指摘し、セノリティック薬によって老化細胞を除去することで再発リスクを低減し得ると回答した。また、老化細胞の除去における免疫系の関与についても質問があり、申請者は、本研究は *in vitro* 系であり免疫細胞の影響を含んでおらず、今後は免疫能を有する *in vivo* モデルにてその効果を検証する予定であると述べた。さらに、2種の血管肉腫細胞株を用いた異種移植モデルの作成について質問があり、申請者は、共同研究者が試みたものの腫瘍形成が困難であったため、本研究では動物実験が実施できなかったと説明した。加えて、老化細胞の検出に使用した SPiDER-Gal 染色の SA- β -gal 陽性細胞定量への適性について質問があり、申請者は、化学療法処理後に陽性シグナルを取得し、FACS 解析により老化細胞比率の定量は可能であったが、老化集団と非老化集団の完全な分離には至らず、今後検出感度や分取精度の改善が必要であると回答した。

最後に主査の山田教授から、CDDP と PTX の作用機序の違いが各血管肉腫細胞株の薬剤感受性に与える影響について質問があり、申請者は、MO-LAS-B 細胞が CDDP に高感受性を示す一方で、ISO-HAS-B 細胞は TP53 変異および複数のオンコジーン活性化により DNA 損傷応答が変化することで薬剤への抵抗性が高いと考えられると回答した。さらに、遺伝的背景が化学療法およびセノリティック治療の効果への影響をどのように今後の研究に取り入れていくかという質問に対し、申請者は、今後は全エクソーム解析やトランスクリプトーム解析などを通じて細胞株・患者ごとの変異プロファイルと SASP パターンを明らかにし、薬剤感受性のスクリーニング結果を統合することで、個別化された化学療法とセノセラピーの組み合わせを提案できるようにする方針を述べた。

本論文は、悪性腫瘍と遺伝性早老症という異なる病態に共通する「細胞老化」という現象に着目し、セノリティック・セノモルフィック治療の疾患特異的な応用可能性を示した点で意義深いものである。特に、治療反応性の差異に対する遺伝的背景の関与や、スクリーニング結果とトランスクリプトーム解析の統合により、個別化セノセラピー戦略の構築に向けた有望な知見を提示している点が高く評価された。化学療法併用戦略の洗練や、難治性遺伝疾患に対する新規治療開発の足掛かりとして、今後のさらなる研究の進展が期待される。

審査委員一同は、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。