

論文審査の要旨 (甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域 消化器内科学教育研究分野 氏名 村井 康久
指導教授氏名	櫻庭 裕丈
論文審査担当者	主 査 浅野クリスナ 副 査 伊東健 副 査 水上浩哉
<p>(論文題目) SLFN11 inactivation induces proteotoxic stress and sensitizes cancer cells to ubiquitin activating enzyme inhibitor TAK-243 (SLFN11 の不活性化はタンパク毒性によるストレスを生じ、ユビキチン活性化酵素阻害剤 TAK-243 に対する腫瘍細胞の感受性を高める)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>SLFN11 はこれまで DNA 障害性抗癌剤に対する感受性遺伝子として同定され、癌細胞株ならびに臨床腫瘍組織の約 50% でみられる SLFN11 の不活性化は癌化学療法への抵抗性をもたらすことが知られる。本研究ではその治療戦略を開発するため、SLFN11 陰性腫瘍に対して有効な抗癌剤を探索し、作用機序を解明することを目的とした。</p> <p>実験では、ヒト急性リンパ性白血病、前立腺癌、肺小細胞癌、肝細胞癌の SLFN11 陽性癌細胞株に対して CRISPR-Cas9 を用いた SLFN11 ノックアウト (KO) 細胞株を作製し、これらに対して細胞障害を示す候補薬剤を薬物・化合物ライブラリーから抽出した。この結果、ユビキチン活性化酵素 UBA1 阻害剤の TAK-243 が SLFN11-KO 細胞において有意に細胞増殖を抑制することを見だし、DNA 複製障害が複製フォークの伸長反応および複製起点形成の抑制により生じることを示した。さらに DNA 損傷応答経路の検討では、一般的なトポイソメラーゼ I 阻害薬などの DNA 障害性抗癌剤と異なる経路で Claspin を介した CHK1 リン酸化が生ずることが分かった。このメカニズムとして、既報より TAK-243 によるユビキチン-プロテアソーム経路の停止と ER ストレスならびに過剰な異常タンパク質応答 (UPR) の誘発が Claspin を介した CHK1 リン酸化と細胞死を惹起すると考え、TAK-243 による UPR を野生型細胞と SLFN11-KO 細胞で比較した。この結果、複数の UPR 経路の活性化、不良タンパク質凝集と short-lived protein 蓄積を有意に認めた。さらにプロテオミクス解析などにより SLFN11 とタンパク質恒常性維持機構の関連を支持する結果を得た。これらから、SLFN11 の不活性化がタンパク質毒性および ER ストレスを引き起こし、TAK-243 に対する腫瘍細胞の感受性を高めることが明らかになった。</p> <p>以上の結果から、申請者は SLFN11 陰性腫瘍に有効な抗癌剤として TAK-243 を見出し、その新規の作用機序として UPR 活性化を介した DNA 複製停止を初めて明らかにした。これらから本研究は独創性および臨床的意義がともに高く、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Cancer Research 2021. 6;81 (11) :3067-78