

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

甲	乙	氏 名	Irna Diyana Kartika
学位論文名		Potective Role of Cytoplasmic p21 ^{Cip1/Waf1} in Apoptosis of CDK4/6 Inhibitor-induced Senescence in Breast cancer Cells	
学位論文審査委員		主 査 副 査 副 査	田村研治 吉山裕規 中山健太郎



論文審査の結果の要旨

CDK4/6 阻害剤は、進行乳がんの治療において、内分泌療法と併用して用いられている。CDK4/6 阻害剤は、がん細胞の p21^{Cip1/Waf1} (p21) の発現を高め Senescence を誘導する。Senescence は様々な炎症性サイトカインや因子を産生し、アポトーシスを抑制する。一方、Bcl ファミリー (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w) の選択的阻害剤である ABT-263 は、アポトーシスを誘導する。本研究では、CDK4/6 阻害剤である Abemaciclib と ABT-263 の併用効果と、その作用機序を調べた。2 種類のヒト乳がん細胞株、MDA-MB-231 (ER-, PGR-, TP53 変異型, p21 低発現) と MCF-7 (ER+, PGR+, TP53 野生型, p21 強発現) を用いた。In vitro、及び、In vivo で、Abemaciclib と ABT-263 の併用治療を行ったところ、MDA-MB-231 では相乗的な抗腫瘍効果が認められたが、MCF-7 では認められなかった。Abemaciclib による p21 の発現上昇は、ABT-263 併用により、MDA-MB-231 では有意に減少したが、MCF-7 では減少しなかった。その際、MDA-MB-231 では、p21 と Caspase-3 が細胞質内で共局在していた。一方、MCF-7 では、siRNA によって p21 の発現を低下させることによって、Abemaciclib と ABT-263 の同時投与、あるいは、TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) の刺激により、アポトーシスを誘導可能となった。公開データベースを用いた解析では、p21 の強発現は、内分泌療法未治療/化学療法既治療乳がん患者では予後不良因子であったが、逆に、内分泌療法既治療/化学療法未治療乳がん患者では予後良好因子であった。

Bcl ファミリーの阻害剤は、CDK4/6 阻害剤で誘導される Senescence を、細胞質内の p21 を減少させることにより、Caspase-3 を介したアポトーシスを誘導し、抗腫瘍効果を発揮する。この作用は、乳がん細胞のサブタイプや、TP53 や p21 の発現量により異なると考えられる。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

CDK4/6 阻害剤と Bcl ファミリー阻害剤の併用相乗効果が、p21 発現上昇に依存する Senescence からの回避と、アポトーシス誘導であることを明らかにしている。2 種類の乳がん細胞株、又は、それぞれの細胞株移植マウスモデルを用いて、薬剤による抗腫瘍効果と、関連するタンパク質の発現量変化、細胞内局在の解析を行い、再現性のある結果と科学的に新しい知見を得ている。ゲノム情報が異なる株における作用機序の違いにも言及した研究であり、個別化医療つなげる可能性がある。周辺知識と、結果に対する考察も十分であり、博士 (医学) の学位授与に値すると判断した。

(主査: 田村研治)

細胞老化 (Senescence) は、腫瘍性疾患の経過中や腫瘍治療に伴って発生し、老化を起こした細胞は細胞周期を停止する一方で、Senescence-associated secretory phenotype などの炎症促進性の表現型を獲得し、腫瘍治療に抵抗する側面もある。本研究は p53 経路のアポトーシス誘導性と p21 による細胞周期活性化の異なる 2 種類の細胞株を用いて、細胞老化による腫瘍治療抵抗性に対する新しい治療解決策を示した。重要な知見であり、申請者の学術知識も十分であり、学位の授与に相応しいものである。

(副査: 吉山裕規)

本研究では遺伝子背景の異なる 2 種類の乳癌細胞株を用いて、CDK4/6 阻害剤と Bcl ファミリー阻害剤の併用療法における有効性と、その分子メカニズムを明らかにした。特に、トリプルネガティブタイプの乳癌のモデル細胞として用いた MDA-MB-231 細胞で CDK4/6 阻害剤と ABT-263 の併用が細胞老化による治療抵抗性を克服し、細胞死を誘導した事は臨床応用に向けて大変意義のある結果と考える。申請者の研究に関連する周辺知識も豊富であり、学位授与に値すると判断した。

(副査: 中山健太郎)