

審査の結果の要旨

氏名 森元 梓

本研究はヒト白血病細胞株において、新規治療法の開発の為、ATR 阻害剤感受性を規定する因子の検索を行い、また ATR 阻害剤が白血病細胞に与える影響を検証し以下の結果を得た。

1. 数種類の悪性腫瘍において、ATR 阻害剤の感受性に p53 の変異が影響を及ぼすとの既報があるため、10 種のヒト白血病細胞(K562, NCO2, OCI-AML2, OCI-AML3, HEL, THP1, Kasumi-1, KG, molm13, HL60)に ATR 阻害剤を投与してそれぞれの IC₅₀ を求めた。文献でのそれらの p53 変異の有無、RT-PCR での p53 mRNA の発現の程度は感受性との相関は明らかではなく、報告されているような修復経路の活性が ATR 阻害剤と合成致死のように作用するという現象も可能性は低いことが考えられた。
2. 10 種類の細胞株について、p53 以外の DNA 損傷応答に関わる分子の mRNA の発現を調べ、ATR 阻害剤低感受性である NCO2、K562、OCI-AML2 において CDC25A mRNA の高発現が見られる傾向があった。
3. AraC と ATR 阻害剤を併用した場合、ATR 阻害剤高感受性の OCI-AML3 で細胞の増殖抑制効果の増強が確認され、ATR 阻害剤低感受性の OCI-AML2 では見られなかった。また、ATR 阻害剤高感受性群である molm13、OCI-AML3、HEL では放射線照射により pCHK1 の増加がウエスタンブロット法で認められ、DNA 損傷応答のシグナル伝達が起こり易いことが示唆された。これらから、ATR 阻害剤高感受性の OCI-AML3 に抗がん剤投与により DNA 損傷のシグナルが起こったとき、低感受性の OCI-AML2 より pCHK1 が高発現になるため、ATR 阻害剤を併用すると細胞増殖を抑えやすくなることが示唆された。
4. ATR 阻害剤投与時、CFSE 細胞分裂アッセイにおいて、ATR 阻害剤高感受性群の OCI-AML3、HEL で有意差をもって細胞分裂頻度の低下が見られ、非高感受性群の THP1、K562、NCO2 の頻度の亢進が見られた。これは、高感受性群では ATR 経路のシグナル伝達が行われやすいため ATR 阻害剤投与下で細胞周期停止が起こり、分裂頻度が低下したことが示唆された。また非感受性群ではこの変化が認められなかったことで、シグナル伝達が行われにくく、細胞周期制御が起こりにくいと考えられた。

以上から、本論文は白血病に対する ATR 阻害剤の感受性を規定するマーカーとして、定常状態における CDC25A mRNA が利用しうることを示した。これは、新規に白血病治療

の選択肢として **ATR** 阻害剤の有用性を示し、また、阻害剤投与による白血病細胞の変化について検討したことにより、さらに詳細な病態解明に貢献すると考えられる。

よって本論文は博士(医学)の学位請求論文として合格と認められる。