

審査の結果の要旨

氏名 竹内 真

本研究は、主要な DNA 損傷応答経路である ATR-Chk1 経路および ATM-Chk2 経路に対する阻害剤の子宮体癌細胞株における抗腫瘍効果を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 子宮体癌細胞株における ATR 阻害剤および ATM 阻害剤の既存抗癌剤との併用効果

ATR 阻害剤 VE822 および ATM 阻害剤 KU60019 は、ウェスタンブロットティングにおいて、ドキソルビシン(DXR)およびシスプラチン(CDDP)への曝露により誘導される ATR-Chk1 経路および ATM-Chk2 経路の活性化を阻害した。さらにコロニーフォーメーションアッセイにおいて、いずれの阻害剤も単剤では細胞の生存に影響を与えない濃度で、子宮体癌細胞株の DXR, CDDP への感受性を増強することが示された。その機序としては、併用群で sub G1 の割合が増加していることから、細胞死が誘導されている可能性が示唆された。

2. 子宮体癌細胞株における ATR 阻害剤および ATM 阻害剤の放射線照射との併用効果

ATR 阻害剤 VE822 および ATM 阻害剤 KU60019 は、ウェスタンブロットティングにおいて、放射線照射により誘導される ATR-Chk1 経路および ATM-Chk2 経路の活性化を阻害した。さらにコロニーフォーメーションアッセイにおいて、ATR 阻害剤および ATM 阻害剤はいずれも、子宮体癌細胞株の放射線感受性を著明に増強することが示された。

3. 子宮体癌細胞株における ATR 阻害剤と Chk1 阻害剤の併用効果

ATR 阻害剤 VE822 と Chk1 阻害剤 AZD7762 の併用は、子宮体癌細胞株を用いた MTT アッセイにおいて、相乗的な効果の増強を示した。また、ウェスタンブロットティングおよび蛍光免疫染色により、それらの 2 種の阻害剤の併用により子宮体癌細胞株に DNA 損傷が誘導されていることを示唆した。

以上、本論文は子宮体癌細胞株において、ATR-Chk1 経路および ATM-Chk2 経路に対する阻害剤が、子宮体癌における有望な新規分子標的治療になり得ることを示した。本研究は、今後の子宮体癌における分子標的薬の臨床応用に寄与するものと期待され、学位の授与に値するものと考えられる。