

# 論文審査の結果の要旨

氏名

小野塚 博子

本論文は4章からなり、第一章は腫瘍微小環境を模倣した条件でのがん細胞の抗がん剤に対する感受性変化、第二章は腫瘍微小環境による細胞毒性抗がん剤への耐性誘導メカニズムの解析～膵臓がん細胞株を用いた検討～、第三章は腫瘍微小環境による細胞毒性抗がん剤への耐性誘導メカニズムの解析～大腸がん細胞株を用いた検討～、第四章は腫瘍微小環境の特徴を利用し標的とした新規抗がん剤の開発について述べられている。

この中で、固形がん組織は、がん細胞の無秩序な増殖と旺盛な活動により、血管網が常に改変を余儀なくされ機能不全に陥っているため、組織内は酸素不足とグルコースを中心とした栄養不足にさらさせているという特徴を持つと仮定され、一部は証明されている。この環境中で、がん細胞に対し殺細胞作用を期待されている抗がん剤が期待通りの効果を持つか否かが検証された。その結果、低酸素低グルコース環境では色々な作用機序を持つ抗がん剤が、100から1000分の一の効果しか現さないことが示された。何故この様に大きく細胞毒性が減弱するのかを、細胞回転、薬剤の取り込み、抗がん剤によるDNA損傷に対する反応、損傷修復反応、細胞死の誘導など多岐にわたる検討が行われた。多くの検討は、ヒトの膵がん細胞株とゲムシタピンと呼ばれる核酸アナログ製剤をモデルとして行われたが、複数の細胞腫、複数の抗がん剤を用いた検討も行われている。その結果、抗がん剤の細胞への取り込み、DNAの損傷は影響を受けていないことが明らかにされた。細胞はDNAの損傷がありこれを認識すると、損傷を修復する反応が起こる。低酸素低グルコース環境でも、損傷の認識は正常に起こっていたがそれ以降の反応Rad51以下の反応が低下していること、更に通常であれば起こる、更に損傷修復過程をChk1阻害剤で止めると顕著に増加するカスパーゼ8, 9, 3の活性化が強く抑制されていることが明らかにされた。このことから、低酸素低グルコース条件での抗がん剤耐性誘導は、細胞死のプログラムが抑制されていることによることが示され、単に一つの抗がん剤における特殊な反応ではなく、がん細胞の微小環境への適応反応として起こることであることが明らかにされた。しかし本論文では、要となる分子は同定されたとはいえなかった。

本論文題4章では、低酸素低グルコースにより誘導される抗がん剤耐性を根本的に解決する方策として、低酸素低グルコースでこそ細胞毒性を発揮する化合物の探索が行われた。正常組織は、生理的反応により低酸素低グルコースが永続することはないように守られているが、がん組織はそうではなく低酸素低グルコースで選択的に細胞毒性を示すものがあればがんに対する特異性があるのではないかとする仮説に基づくものである。

構造既知の化合物ライブラリーからスクリーニングをし、幸い1化合物にそのような作用を認め、その類縁化合物に到達した。この化合物は抗がん効果は未知であり新規性があった。更に、動物腫瘍を用いた初歩的な検討では抗腫瘍性を認めた。

本論文の前半部分の一部は、土原一哉、江角浩安との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が充分であると判断する。

従って、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。