

論文審査結果の要旨

論文提出者	(氏名) 大 林 佑 子
論文審査委員	主 査 梅 津 桂 子 印
	副 査 大 野 純 印
	副 査 八 田 光 世 印
論文題目	Suppression of TopBP1 function increases the efficacy of chemotherapeutic treatments by enhancing the induction of apoptosis
(論文審査結果の要旨) この 10 年余に渡るがん細胞の膨大なゲノム解析や遺伝子発現プロファイル解析により、個々のがん特有の分子的特徴についての理解が進展した。がん個別の特徴に基づいて、新たな治療の標的が検討された結果、選択毒性の高い新規抗がん剤が実用化されている。がん細胞の中には特に DNA 損傷に対する感受性の高いものが存在することが分かり、DNA 損傷に対する細胞応答 DDR もがん治療の標的として着目されてきた。現在では DDR の中心として働くキナーゼ ATR や ATM を阻害する薬剤について実用化へ向けた研究が進行中である。本申請研究は ATR の活性化因子として知られる TopBP1 に着目し、その阻害効果を RNA 干渉により解析した。ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 SAS、並びに、ヒト子宮癌細胞株 HeLa 由来の HeLa MR を用い、作用機序の異なる2剤:DNA 鎖間架橋を引き起こす抗がん剤 Cisplatin とアルキル化剤 MNU に対する感受性が、TopBP1 ノックダウンにより増強することを見出した。この過程で、TopBP1 ノックダウンは Chk1 キナーゼのリン酸化を低下させることを確認し、DDR の ATR 経路の阻害によってアポトーシスが促進されることを示した。また、ATR 経路における DNA 損傷センサーである単鎖 DNA 結合タンパク質 RPA のリン酸化を解析した結果、TopBP1 ノックダウンを行なっても、薬剤処理により生じる DNA 損傷のセンシングと引き続く ATR の自己リン酸化は認められるが、RPA2 の過剰なリン酸化が長時間持続することが分かり、ATR 経路の阻害によって単鎖 DNA を生じるような DNA 損傷が上手く修復されずにアポトーシスに至ることが示唆された。以上の結果は、DDR 依存性が高いタイプのがんに対する化学療法として、TopBP1 が新たな標的となり得る可能性を示唆するものである。研究の背景等も十分に踏まえた上で、今後更に確認すべきポイント等について申請者自身が考察できている点も評価に値する。よって、本研究論文は学位論文として価値あるものと判断した。	