

(様式3号)

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 末廣 祐樹

### 〔題名〕

Dclk1阻害は結腸直腸癌において5-FU誘導性の細胞周期の停止を解除し細胞生存を減少させる

### 〔要旨〕

結腸直腸癌に対する5-Fluorouracil (5-FU) 併用化学療法は、標準的な第一選択の化学療法である。しかし、抗癌剤に対して耐性を獲得した腫瘍細胞が出現することにより、その抗腫瘍効果には限界がある。Doublecortin-like kinase1 (Dclk1) は生存促進性シグナル伝達を制御する癌幹細胞マーカーとして知られており、我々はこれまでに膵臓癌細胞において、gemcitabine (GEM) とDclk1阻害剤であるLRRK2-IN-1 (LRRK) の併用処理は、checkpoint kinase1 (Chk1) のリン酸化の抑制を介して、S期で細胞周期を停止させることなく、細胞周期を進行させ、細胞傷害性効果を増強させることを明らかにした。本研究の目的は、ヒト大腸癌細胞株であるCOLO-320において、5-FUとLRRKを併用した際の細胞傷害性効果を明らかにすることである。Chk1のリン酸化、細胞周期、DNA損傷、アポトーシスおよび細胞生存に対する5-FU、LRRK単剤、5-FUとLRRK併用処理による影響を比較・検討したところ、5-FUとLRRKの併用処理は、5-FU誘導性のChk1のリン酸化を有意に減少させ、S期での細胞周期の停止を解除した。また、5-FUとLRRKの併用処理によりアポトーシスは誘導されなかったが、5-FU、LRRK単剤に比べ、細胞生存率は減少する傾向にあった。本研究により、結腸直腸癌治療において、5-FU併用化学療法として、Dclk1を標的とする治療戦略が有用である可能性が示された。

## 学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1563 号	氏 名	末廣 祐樹
論文審査担当者	主査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	濱野 公一	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Dcl1阻害は結腸直腸癌において5-FU誘導性の細胞周期の停止を解除し細胞生存を減少させる			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Dcl1 Inhibition Cancels 5-FU-induced Cell-cycle Arrest and Decreases Cell Survival in Colorectal Cancer (Dcl1阻害は結腸直腸癌において5-FU誘導性の細胞周期の停止を解除し細胞生存を減少させる)			
掲載雑誌名 Anticancer Research			
第38巻 第11号 P.6225~6230 (2018年11月 <input checked="" type="checkbox"/> 掲載・掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>結腸直腸癌に対する5-Fluorouracil (5-FU) 併用化学療法は、標準的な第一選択の化学療法である。しかし、抗癌剤に対して耐性を獲得した腫瘍細胞が出現することにより、その抗腫瘍効果には限界がある。Doublecortin-like kinase1 (Dcl1) は生存促進性シグナル伝達を制御する癌幹細胞マーカーとして知られており、我々はこれまでに膵臓癌細胞において、gemcitabine (GEM) とDcl1阻害剤であるLRRK2-IN-1 (LRRK) の併用処理は、checkpoint kinase1 (Chk1) のリン酸化の抑制を介して、S期で細胞周期を停止させることなく、細胞周期を進行させ、細胞傷害性効果を増強させることを明らかにした。本研究の目的は、ヒト大腸癌細胞株であるCOLO-320において、5-FUとLRRKを併用した際の細胞傷害性効果を明らかにすることである。Chk1のリン酸化、細胞周期、DNA損傷、アポトーシスおよび細胞生存に対する5-FU、LRRK単剤、5-FUとLRRK併用処理による影響を比較・検討したところ、5-FUとLRRKの併用処理は、5-FU誘導性のChk1のリン酸化を有意に減少させ、S期での細胞周期の停止を解除した。また、5-FUとLRRKの併用処理によりアポトーシスは誘導されなかったが、5-FU、LRRK単剤に比べ、細胞生存率は減少する傾向にあった。本研究により、結腸直腸癌治療において、5-FU併用化学療法として、Dcl1を標的とする治療戦略が有用である可能性が示された。</p> <p>本研究は、結腸直腸癌治療における5-FU併用化学療法として、Dcl1を標的とする治療戦略が有用であることを明らかにした論文である。よって、学位論文として価値あるものであると認められた。</p>			