

氏名	兵田 朋子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	博士（保健学）
学位授与番号	博甲第5244号
学位授与の日付	平成27年 9月30日
学位授与の要件	保健学研究科 保健学専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文の題目	Rigosertib induces cell death of a myelodysplastic syndrome-derived cell line by DNA damage-induced G2/M arrest (リゴサチブは DNA ダメージにより誘発される G2/M 期停止によって骨髄異形成症候群の細胞株に細胞死を引き起こす)
論文審査委員	岡 久雄 教授、 宮原 信明 教授、 佐藤 康晴 准教授

### 学位論文内容の要旨

骨髄異形成症候群(MDS : myelodysplastic syndromes)は造血幹細胞のクローン性異常に基づく慢性進行性の造血障害である。新規薬剤リゴサチブ(ON 01910.Na)はMDSの治療薬として注目され、臨床試験が行われているが、作用機序について未だ不明な部分が多い。我々は、in vitro におけるリゴサチブの抗腫瘍効果を検討した。

リゴサチブはPI3k/Akt経路の抑制やDNAダメージレスポンスによりアポトーシスを誘導する。またG2/M期停止により、分裂期の進行を阻害する。細胞分裂に関与する aurora A の分析により、紡錘糸形成の異常による細胞分裂の抑制が、部分的に細胞死に寄与していると考えられる。GSEA 解析では、nonsense-mediated mRNA decay(NMD)の遺伝子群が顕著に抑制されていた。NMDは、遺伝子発現におけるエラーを減少させる、mRNA の品質管理に重要なシステムである。このシステムの欠陥により細胞毒性が生じ、細胞分裂停止やアポトーシスが誘導されると考える。MDS細胞株に対するリゴサチブの薬理効果に新たな側面を見出した。

### 論文審査結果の要旨

本論文は、骨髄異形成症候群（MDS）の治療薬として注目されているマルキナーゼ阻害薬リゴサチブ（ON 01910.Na）の抗腫瘍効果を検討したものである。すなわち、MDS患者から樹立した細胞株のMDS-L、白血病細胞株HL-60、急性Tリンパ性白血病細胞株Jurkat、バーキットリンパ腫由来細胞株Ramosを用い、抗腫瘍効果を調べたところ、MDS細胞株においてリゴサチブは、①DNAダメージによって誘発されたG2/M期停止により、アポトーシスを誘導すること、②紡錘糸形成異常により細胞分裂を抑制し、部分的に細胞死に寄与していること、③mRNAの品質管理に関連する遺伝子群の発現を抑制すること、を明らかにした。よって、臨床検査学分野における価値ある業績と認める。