OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Compound Library Screening Identified Cladribine as a Novel Radiosensitizer for Prostate Cancer
Author(s)	岡, 利樹
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105733
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　　名 Name	岡　利樹
論文題名 Title	Compound Library Screening Identified Cladribine as a Novel Radiosensitizer for Prostate Cancer （化合物ライブラリースクリーニングにより、クラドリビンが前立腺癌に対する新規放射線増感剤として同定された）

論文内容の要旨

〔目　的(Objective)〕

前立腺癌は、日本および米国において男性で最も罹患数の多い癌である。限局性前立腺癌において、放射線治療は手術と並んで標準治療の一つである。一方、転移を有する前立腺癌では去勢療法を中心とした治療が行われるが、多くの症例で治療抵抗性を獲得し、予後不良な去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）へと移行する。放射線治療はCRPCに対しても用いられており、塩化ラジウム223やPSMA標的放射線治療などの放射線内用療法が使用されている。このように放射線治療は前立腺癌の様々な病期で重要な役割を担う一方、限局性前立腺癌に対する根治的照射後の再発や、CRPCに対する放射線内用療法の治療効果が十分でない点は依然として臨床上の課題である。そのため、放射線治療の有効性を高める新たな治療戦略の開発が求められている。そこで本研究では、去勢感受性の有無にかかわらず有効な、前立腺癌の新規放射線増感剤を同定することを目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

米国食品医薬品局(FDA)承認薬1134種類からなる化合物ライブラリーをスクリーニングし、既存の承認薬の中から前立腺癌の放射線増感剤となりえる化合物を探索した。去勢感受性前立腺癌細胞株であるLNCaPにメトリディア・ルシフェラーゼを導入した細胞を使用し、培養上清を用いて生細胞数を評価した。本細胞では、培養上清中のルシフェラーゼ活性が生細胞数と比例する。化合物が添加されたプレートに細胞を播種して、翌日に放射線照射群では6Gyの放射線照射を行った。さらに11日間培養した後に細胞生存率を評価した。スクリーニングはデュプリケートで行い、化合物濃度は0.2μMと2μMの2条件で行った。放射線非照射下でコントロールと比較して50%以上細胞生存率を低下させず、かつ放射線照射下で50%以上細胞生存率を低下させる化合物を放射線増感剤と定義した。その結果、0.2μMで8種類、2μMでは12種類の化合物を放射線増感剤候補として同定した。さらに、これらの化合物を用いてセカンドスクリーニングを行った。2種類の照射線量（4 Gyおよび6 Gy）と6段階の薬剤濃度を設定し、再現性および濃度依存性を評価した。その結果、クラドリビンを最も有望な放射線増感剤候補として同定した。クラドリビンのCRPC細胞に対する増感効果を検証するために、CRPC細胞株である22Rv1、DU145、PC3を用いてコロニー形成アッセイを行った。その結果、いずれの細胞株においても、検証した全線量でクラドリビンは前立腺癌細胞の放射線感受性を高めた。次にクラドリビンのDNA損傷修復に対する影響を評価するために、DNA2本鎖切断の指標であるγH2AXの蛍光免疫染色を行った。放射線照射の4時間後に評価を行ったところ、クラドリビンは放射線照射後のγH2AX陽性細胞率を有意に増加させた。このことから、クラドリビンはDNA2本鎖切断修復を阻害することが分かった。最後にクラドリビンの放射線増感効果をin vivoでも確認した。22Rv1およびDU145細胞を5週齢の雄のSCIDマウスの右下肢に接種し、マウス皮下腫瘍モデルを作製した。DMSO単独群、クラドリビン単独群、DMSO＋放射線照射群、クラドリビン＋放射線照射群の4群に分け、腫瘍が300㎜^{3}を超えた時点でDMSOまたはクラドリビンの3日間の腹腔内投与を行った。放射線照射（22Rv1: 5Gy, DU145: 6Gy）は2日目に行った。その結果、どちらのモデルにおいてもクラドリビン＋放射線群では、DMSO＋放射線群と比較して腫瘍の増殖が有意に抑制され、またγH2AX陽性細胞率も有意に増加していた。

〔総　括(Conclusion)〕

化合物ライブラリースクリーニングにより、去勢感受性に関わらず前立腺癌細胞に対して放射線増感作用を示すクラドリビンを同定した。クラドリビンの放射線増感剤としての臨床応用が期待される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名） 岡　利樹

論文審査担当者	（職）	氏　名	
主　査	大阪大学教授	野々村祝夫	署名
副　査	大阪大学教授	森中　葉	署名
副　査	大阪大学教授	江口　英利	署名

論文審査の結果の要旨

前立腺癌は日本および米国において男性で最も罹患者数の多い癌である。放射線療法は前立腺癌治療において重要な役割を果たしている。しかし、根治照射後の再発や治療効果の限界が依然として認められ、放射線療法の有効性をさらに高める戦略の確立が重要な臨床課題である。本研究では、1134種類の既存のFDA承認薬を用いたスクリーニングにより前立腺癌の放射線増感剤を探索し、クラドリビンを有望候補として同定した。クラドリビンは放射線照射後のDNA二本鎖切断修復を障害し、複数の前立腺癌細胞株で放射線感受性を増強した。さらに、2種類のマウス皮下腫瘍モデルでも放射線増感作用を示した。クラドリビンは有毛細胞白血病等に対する治療薬として現在既に臨床使用されており、安全性のデータ等が蓄積されているため、早期の臨床応用が期待される。以上、本研究は前立腺癌放射線治療の効果向上に資する併用療法の可能性を示し、博士（医学）の学位授与に値する。