

Title	Lurbinectedin (PM01183), a selective inhibitor of active transcription, effectively eliminates both cancer cells and cancer stem cells in preclinical models of uterine cervical cancer
Author(s)	横井, 恵理子
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/72549">https://hdl.handle.net/11094/72549</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 横井 恵理子	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 木村 正
	副 査 大阪大学教授 吉川 秀樹
	副 査 大阪大学教授 古井 英一
論文審査の結果の要旨	
<p>進行・再発子宮頸癌に対する標準治療の効果は非常に低く、その治療抵抗性が問題となっている。我々はその治療抵抗性の原因として癌幹細胞 (CSC) に注目し、新規抗癌剤である Lurbinectedin (PM01183) の子宮頸癌幹細胞 (CSC) に対する有効性を検討した。</p> <p>2 種のヒトの子宮頸癌細胞株 (ME180, CaSki) を用いて Lurbinectedin の子宮頸癌に対する抗腫瘍効果を検討したところ、既存の抗癌剤と比較し、有意に低濃度で抗腫瘍効果を発揮した。また、Lurbinectedin の CSC に対する抗腫瘍効果を検討したところ、やはり既存の抗癌剤よりも有意に高い抗腫瘍効果を発揮した。さらに、ヒト子宮頸癌モデルマウスに対する Lurbinectedin の抗腫瘍効果を検討したところ、Lurbinectedin は腫瘍発育を有意に抑制し、腫瘍中の CSC を有意に減少させた。最後に、Lurbinectedin が CSC を抑制するメカニズムを検討したところ、Lurbinectedin は HDAC による p53 の抑制を解除することで、癌抑制遺伝子としての p53 の活性をあげ、CSC 関連遺伝子の発現を抑制していた。</p> <p>以上より、Lurbinectedin の子宮頸癌幹細胞 (CSC) に対する非常に高い抗腫瘍効果が証明され、治療抵抗性の進行・再発子宮頸癌に対する新規治療薬となる可能性が示唆された。本研究で得られた知見は子宮頸癌治療の発展に貢献すると評価し、学位の授与に値すると思われる。</p>	

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	横井 恵理子
論文題名 Title	Lurbinectedin (PM01183), a selective inhibitor of active transcription, effectively eliminates both cancer cells and cancer stem cells in preclinical models of uterine cervical cancer (子宮頸癌幹細胞に対するルビネクテジンの基礎的検討)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 本研究の目的は、Lurbinectedin (PM01183) が子宮頸癌に対して効果的な薬剤であることを証明し、さらに子宮頸癌幹細胞に焦点を当ててその効果を検証することである。	
〔方法 (Methods)〕 2 種のヒトの子宮頸癌細胞株 (ME180, CaSki) を用いて Lurbinectedin と既存の抗癌剤の抗腫瘍効果を MTS assay にて検討した。また、ALDH1 活性をがん幹細胞(cancer stem cell: CSC)のマーカースとして起用し、Lurbinectedin の CSC に対する抗腫瘍効果を colony formation assay にて既存の抗癌剤と比較した。さらに、Balb/c ノードマウスのヒト子宮頸癌皮下腫瘍モデルを作成し、それらに対する抗腫瘍効果と腫瘍中の CSC に対する効果を検討した。最後に、Lurbinectedin が CSC を抑制するメカニズムを解明するため、がん幹細胞関連遺伝 (SOX2, Nanog, Oct4) や HDAC1 の発現に注目し、qRT-PCR 法、western blotting 法を用いて検討した。	
〔成績 (Results)〕 子宮頸癌細胞株に対して Lurbinectedin は強い抗腫瘍効果を示し、他の既存の抗癌剤と比較し、非常に低濃度で抗腫瘍効果を発揮した。子宮頸癌において、CSC は non-CSC と比較し Lurbinectedin に耐性であったが、Lurbinectedin は CSC に対しても非常に低濃度で強い抗腫瘍効果を示した。また、Lurbinectedin は 1.0 nM、IC50、plasma concentration の全ての濃度において既存の抗癌剤と比較し、強い抗腫瘍効果を示した。さらに、Lurbinectedin は in vivo においても腫瘍発育を有意に抑制し、腫瘍中の CSC を有意に減少させた。最後に、Lurbinectedin が CSC を抑制するメカニズムについて検討したところ、Lurbinectedin は子宮頸癌細胞株中の HDAC1 を抑制することで HDAC1 による p53 の抑制を解除し、活性化した p53 ががん幹細胞関連遺伝子を抑制し、CSC を制御していた。	
〔総括(Conclusion)〕 Lurbinectedin は子宮頸癌において既存の抗癌剤と比べて強い抗腫瘍効果を示した。また、Lurbinectedin は子宮頸癌幹細胞に対しても非常に強い抗腫瘍効果を示しており、今後、プラチナ耐性の子宮頸癌に対するkey drugとして期待される薬剤である。	