



Title	Dihydroouabain, a novel radiosensitizer for cervical cancer identified by automated high-throughput screening
Author(s)	李, 志豪
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/77542
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 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	李志豪
論文題名 Title	Dihydroouabain, a novel radiosensitizer for cervical cancer identified by automated high-throughput screening (High-throughput screening技術を用いて、子宮頸がんにおける新しい放射線増感剤ジドロウアバインを同定した)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 放射線療法は子宮頸がんの治療において重要な役割を果たしている。放射線増感剤は癌の放射線治療効果を高める薬剤であるが、これまでに放射線増感剤の研究はよく行われてきたが、実臨床でほとんど用いられていない。したがって、新たな放射線増感剤の開発が望まれる。High throughput screening (HTS) は、創薬のために多数の化合物から候補化合物を同定するための方法であり、新規の放射線増感剤を同定できる可能性があるが、その研究がほとんどされていない。本研究の目的は新しい放射線増感剤を同定するための効率的なHTSの方法を確立および検証すること、このHTSによって子宮頸がんの候補放射線増感剤を同定すること、同定した化合物の放射線増感作用の機序を明らかにすることである。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 HeLa細胞及びME180細胞を384穴プレートに播種し、その後1280個化合物を暴露させ、ガンマ線照射を行い、プレートリーダーで細胞生存率を算出し、候補化合物を同定した。候補化合物について、clonogenic survival assay、cell cycle analysis、western blot法による細胞周期シグナルタンパクについて解析を行った。 自動化されたHigh-throughput screeningアプローチにより、4つのヒット化合物が同定された。そのうち、放射線増感剤としては知られていなかったNa ⁺ /K ⁺ -ATPaseの阻害剤であるジドロウアバイン(DHO)に注目した。DHOは子宮頸がん細胞(HeLa及びME180細胞)と放射線耐性を持つ子宮頸がん細胞耐性株(HeLa-RT及びME180-RT細胞)で明らかな放射線増感作用を示した。子宮頸がん細胞における放射線誘発性のS期 arrestを無効にした。DHOと放射線照射の併用は、Chk1の阻害を強く引き起こした。また、併用療法はγ-H2AX発現を有意に増加させ、DNA二本鎖切断を増加させた。	
〔総括(Conclusion)〕 我々は、子宮頸がんにおける新規の放射線増感剤としてDHOを同定した。この研究で確立したHTSプラットフォームは効果的であり、将来の放射線増感剤の同定に広く使用される可能性がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 李 志豪	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 小川 和彦
	副 査 大阪大学教授 谷内田 真一
副 査 大阪大学教授 小泉 雅彦	
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>放射線療法は子宮頸がんの治療において重要な役割を果たしている。放射線増感剤は癌の放射線治療効果を高める薬剤であるが、これまでに放射線増感剤の研究はよく行われてきたが、実臨床でほとんど用いられていない。したがって、新たな放射線増感剤の開発が望まれる。</p> <p>この研究は自動化されたHigh throughput screening (HTS) 技術を用いて、放射線増感剤としては知られていなかったNa⁺/K⁺-ATPaseの阻害剤であるジヒドロアバイン (DHO) を同定した。DHOは子宮頸がん細胞株と放射線耐性を持つ子宮頸がん細胞耐性株で明らかな放射線増感作用を示した。具体的なメカニズムは、子宮頸がん細胞における放射線誘発性のS期 arrestを無効にした。DHOと放射線照射の併用は、Chk1の阻害を強く引き起こし、また、γ-H2AX発現を有意に増加させ、DNA二本鎖切断を増加させた。</p> <p>この研究で確立したHTSプラットフォームは効果的であり、将来の放射線増感剤の同定に広く使用される可能性がある。</p> <p>以上の研究内容により、博士学位の授与に値すると考えられる。</p>	