

## 論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

土屋 聖子

主論文の題目

および

掲載誌・審査委員

題目：A Novel KSP Inhibitor, KPYB10602, Induces Mitotic Arrest and Cell Death in Breast Cancer Cells

（新規合成 KSP 阻害薬 KPYB10602 の乳がん細胞に対する分裂期停止および細胞死の誘導）

掲載誌 Journal of St. Marianna University 2016: 7: 105-116

主査 大坪 毅人

副査 太田 智彦

副査 中島 貴子

### [論文の要旨・価値]

現在、乳がん薬物治療においてタキサンを含む化学療法は標準治療として広く採用されている。しかしその作用機序である微小管阻害による末梢神経障害が副作用として問題である。このような現状で Kinesin Spindle Protein(KSP)は微小管上で働くモータータンパク質であるため副作用の少ない抗癌剤となることが期待されている。そこで、申請者らは新規合成 KSP 阻害薬 (KPYB10602) のヒト乳癌細胞に対する抗腫瘍効果を *in vitro* および *in vivo* で検討した。

結果として KPYB10602 は、ヒト乳癌細胞株である MCF-7, MDA-MB-231, HCCC1937 のいずれの細胞においても濃度依存性に細胞増殖を抑制した。また KPYB10602 の添加により分裂期における双極性の紡錘体形成が抑制され、染色体の分離が起ころずロゼット形成が観察された。さらには B2/M 期の増加を認め分裂期の停止が示唆され、細胞周期の進行を抑制する securin の増加を認めた。さらに DNA の断片化、抗アポトーシス因子である survivin の減少を認めた。動物実験では KPYB10602 投与群では非投与群と比較して腫瘍の増大スピードの抑制を認めたが、体重減少は認められなかった。以上より KPYB10602 はヒト乳癌細胞において *in vivo* および *in vitro* で抗腫瘍効果を認めた。そのメカニズムは、分裂期の停止によるミトコンドリアを介したアポトーシスを誘導することによると示唆された。

本論文は新規合成 KSP 阻害薬である KPYB10602 の乳癌細胞に対する抗腫瘍効果に関しての初めての報告であり、学位論文としての価値は十分にあると判断した。

### [審査概要]

学位審査は大学院講義室にて数名の陪席者同席のもと行われた。まず申請者より約 20 分間論文の内容についてプレゼンテーションが行われた。プレゼンテーションは要点が簡潔にまとめられており理解しやすいものであった。発表後質問として、①副作用についての検討はどうか、②なぜ Her2 negative の細胞株を選んだのか、③多剤併用についてこれまでの報告例を含めどう考えるか、④実験方法について、⑤結果の解釈についてなどの質問があった。申請者はいずれの質問に対しても真摯な態度で概ね適切に回答を行っていた。

## 最終試験結果の要旨

### [研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

語学力については、事前にヘルシンキ宣言の原文を渡しておいた。審査時にその一部を指定し音読および和訳することを命じ、その結果十分な英語に対しする語学力があると判断した。

学位審査を通して、申請者は専門領域の知識、背景および関連領域の知識、ならびに本研究を実施するうえでの研究上の十分な知識を有すると判断した。

以上より申請者は専門知識を有し研究意欲も旺盛で、高い研究能力、発表能力を備え、態度・人柄ともに申し分なく学位授与に値すると判断した。