

氏 名 小柳 彰  
学位の種類 博士 (医学)  
学位記番号 甲第617号  
学位授与年月日 令和5年 3月17日  
審査委員 主査 教授 磯部 威  
副査 教授 山根 正修  
副査 准教授 飯笹 久

## 論文審査の結果の要旨

抗がん剤で処理されたがん細胞の一部は、DNA損傷反応により細胞周期を低下・停止する cellular senescence (細胞老化) の状態になる。そして、このtherapy-induced senescence (TIS) は、様々な炎症性サイトカインや因子を産生する senescence-associated secretory phenotype (SASP) の表現型を示し、がんの再発を促進すると考えられている。また、CDK阻害分子である p16Ink4a (p16) や p21Cip1/Waf1 (p21) は細胞老化に関与しているが、ヒト肺がん細胞においては p16 の不活化が生じやすく、p21 がより重要と考えられる。そして、がん細胞における p21 の役割として、細胞死を促進または抑制という相反する報告があり、多様な作用を示す。また、最近、老化に陥った細胞を選択的に除去できる senolytic drug が報告され、その一つが、Bcl-2/xL 阻害剤である ABT-263 (navitoclax) である。これらの知見に基づいて本研究では、抗がん剤である doxorubicin や pemetrexed により老化に陥ったヒト肺がん細胞での senolysis における p21 の役割を調べた。P16 を欠損したヒト肺がん細胞 A549 を doxorubicin で処理すると cytoplasmic p21 が増加し caspase-dependent senolysis が観察されたが、p21 を CRISPR/Cas9 法で欠失させた A549-KOp21 細胞では senolysis がさらに促進していた。Pemetrexed 処理した A549 でも cytoplasmic p21 が増加したが、老化に陥った A549 細胞に対しても (ABT-263 と同じ特異性を示す) ABT-737 は senolysis を示した。一方、A549-KOp21 細胞を pemetrexed で4日間培養すると顕著な細胞死が誘導され、フローサイトメトリー法と複数の阻害剤による検討から、この細胞死は iron-dependent な lipid peroxidation による細胞死である ferroptosis であった。この ferroptosis は ROS scavenger である N-acetyl-L-cysteine (NAC) により阻害されたが、lipid peroxidation レベルや lipid peroxidation を抑制する GPx4 タンパク質の発現には差を認めなかった。さらに、ヌードマウスを用いた異種移植モデルでは、pemetrexed 投与による抗がん効果は A549-KOp21 細胞だけに認められたが、A549 細胞や A549-KOp21 細胞に p21 を再発現させた細胞では認めなかった。さらに、公開されている clinical database を用いた解析では、p21 の発現が高い肺腺がん患者では予後が悪い傾向がみられた。以上の結果から、TIS 肺がん細胞での caspase-dependent senolysis や pemetrexed-induce ferroptosis という異なる細胞死において、老化状態で増加する cytoplasmic p21 が防御的に作用することが明らかになった。