

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。