

Mitotic slippage and the subsequent cell fates after inhibition of Aurora B during tubulin-binding agent-induced mitotic arrest

津田, 康雄

<https://doi.org/10.15017/1931818>

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



(別紙様式2)

氏 名	津田 康雄				
論 文 名	Mitotic slippage and the subsequent cell fates after inhibition of Aurora B during tubulin-binding agent-induced mitotic arrest				
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	田口 智章	
	副 査	九州大学	教授	小田 義直	
	副 査	九州大学	教授	加藤 聖子	

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【背景】微小管結合性抗癌剤（TBAs）は微小管の伸長・短縮などの動的なダイナミクスを標的とし、不完全な紡錘体の形成を誘導することで紡錘体チェックポイントを活性化させる。その結果引き起こされる分裂期での停止状態（Mitotic arrest）にはAurora Bの活性が必要不可欠であり、Aurora Bの活性を阻害すると分裂期から時期尚早な脱出（Mitotic slippage）と細胞分裂を伴わないDNAの倍化が引き起こされる。本研究の目的は、Aurora B阻害剤とTBAsで処理後におこるMitotic Slippageと、その後の細胞の運命の詳細について明らかにすることである。

【方法】HeLa細胞と乳癌細胞株を、Aurora B阻害下でパクリタキセル（微小管脱重合阻害剤）、エリブリン（微小管重合阻害剤）でそれぞれ処理し、Mitotic slippageを起こした時のM期マーカーの変化、細胞形態学的変化について検討する方法をとった。

【結果】パクリタキセルとエリブリンでは、異なるMitotic slippageを起こし、その後も引き続き培養すると、全く異なる核形態、細胞分裂、細胞毒性を示した。この細胞毒性は、Aurora B阻害することで、Eribulin単独よりも毒性がアップした結果となったが、Paclitaxelではこの現象は認められなかった。さらに両者を長時間培養すると、Mitotic slippageから核内倍化を起こした後、巨大細胞となり細胞は生存し続けたが、この時生存した細胞では老化現象がおきていた。

【まとめ】Aurora Bの活性が低下している癌細胞に対する微小管結合性抗癌剤は、脱重合を誘導するよりも、重合を阻害するものが適している可能性が示された。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員により専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項につき種々の質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。