

論文審査の要旨

報告番号	総研第	468号	学位申請者	高橋 建吾
審査委員	主査	中川 昌之	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	河野 嘉文	副査	岸田 昭世
	副査	小賤 健一郎 印	副査	原 博満

Inhibition of casein kinase 2 prevents growth of human osteosarcoma (カゼインキナーゼ2を阻害することで骨肉腫の増殖を抑制することができる)

Casein kinase 2 (CK2) は様々ながんでの活性化の上昇が報告されているセリン・トレオニンキナーゼである。CX-4945 (Silmitasertib) は欧米でヒトの臨床試験が行われている経口の CK2 阻害剤であり、乳がんや前立腺がんに対して抗腫瘍効果を示したと報告されている。本研究では、ヒト骨肉腫における CK2 の発現とその機能について *in vitro* と *in vivo* の検討を行った。

ヒト骨肉腫細胞株 (143B, SaOS2, NOS1, U2OS, MG63, HSOS1, NY, Hu09 株) を用い CK2 α と CK2 β の発現について Western blot 法を用いて検討した。次に CK2 α の細胞増殖能に対する影響を検討するため、CK2 α の発現が高かった株 (143B, SaOS2, NY, U2OS) を用いて CK2 α をノックダウンして、これらの細胞で WST assay を行った。同様に CK2 β の発現が高かった 143B と SaOS2 株を用いて細胞増殖能抑制効果について検討を行った。siRNA を用いて CK2 β をノックダウンし、これらの細胞で WST assay を行った。また CX-4945 を投与した 143B, SaOS2, NY, U2OS 株における細胞増殖能抑制効果について WST assay を行った。また CX4945 を投与した 143B と SaOS2 株に対して Cleaved PARP, Cleaved caspase-3, Bcl-2, Bcl-x の発現について Western Blot 法を行った。さらに CX4945 の投与で 143B と SaOS2 株にアポトーシスが誘導されているか否かを Flow cytometry を用いて検討を行った。また *in vivo* においてヌードマウス 13 匹に 143B 株を移植し CX4945 投与群 7 匹、control 群 6 匹に分けて生存率について検討を行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) いくつかの骨肉腫由来細胞株において CK2 α と CK2 β は強く発現している。
- 2) CK2 α や CK2 β をノックダウンすると骨肉腫細胞の増殖は抑制される。
- 3) CX-4945 を投与すると *in vitro* で骨肉腫細胞の増殖は抑制される。
- 4) CX-4945 を投与すると *in vitro* で骨肉腫細胞のアポトーシスが誘導される。
- 5) *in vivo* の実験で CX-4945 を投与すると骨肉腫細胞の増殖は抑制され、生存率は上昇する。

CK2 阻害剤である CX4945 は *in vivo*、*in vitro* のいずれにおいても骨肉腫細胞の増殖を有意に抑制した。CK2 阻害薬は臨床使用が有望視されており、重篤な副作用の報告も無く骨肉腫の新規治療薬となることが期待される。本論文はヒト骨肉腫細胞に関する CK2 をテーマとした基礎研究の先駆けとなりえる。

よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。