

別紙 1 - 1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 青木 智広

論 文 題 目

Emetine elicits apoptosis of intractable B-cell lymphoma cells with

*MYC* rearrangement through inhibition of glycolytic metabolism


(Emetine は MYC 遺伝子異常を伴う難治性悪性リンパ腫細胞に対し、

糖代謝の抑制を介したアポトーシスを引き起こす)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木 村 宏 

名古屋大学教授

委員

山下 正 


名古屋大学教授

委員

中村 孝男 

名古屋大学教授

指導教授

清 井 仁 

## 論文審査の結果の要旨

今回、難治性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (Diffuse Large B-Cell Lymphoma: DLBCL) 患者由来の腫瘍細胞と、悪性リンパ腫患者のリンパ節検体から単離した腫瘍関連線維芽細胞 (CAF) との共培養系を用いて、3440 コンパウンドよりなる薬剤ライブラリーより腫瘍細胞特異的に治療効果を示す薬剤のスクリーニングを行い、*MYC* 遺伝子異常をもつ難治性 DLBCL に対する有望な薬剤 Emetine を同定した。Emetine は、腫瘍細胞及び腫瘍微小環境を構成する CAF に作用し、腫瘍細胞の糖代謝を抑制してアポトーシスを誘導していることが示された。Emetine は、ヒトに既承認の薬剤で有り、DLBCL の patient-derived xenograft (PDX) モデルにおいて、ヒトへの投与量に換算した場合に、毒性を最小限に保てるとされる用量で、高い抗腫瘍効果を示した。

本研究に対し、以下の点を議論した。





1. *MYC* は、解糖系の調整因子であり、*MYC* 転座のある DLBCL は、増殖が他の悪性リンパ腫よりも早く、解糖系がより亢進していることが報告されていることから、他の悪性リンパ腫よりも、解糖系により強く依存している可能性が想定される。実際、*MYC* の遺伝子に異常をもつ悪性リンパ腫に対しては、以前より糖代謝が治療標的として注目されており、糖の取り込みにかかわるトランスポーターを標的とした薬剤の治験も開始されている。
2. すでに健常人に対する何十年にわたる投与経験のある薬剤であり、報告されている有害事象としては、筋肉に対する障害、悪心・嘔吐、心電図異常などがある。今回の研究では、ヒトに換算した際に有害事象が少ないとされる用量で *in vivo* 試験での抗腫瘍効果を認めていることから、臨床応用の際にも、これらの毒性を最小限にできる可能性が想定される。
3. 想定される一つの機序として Exosome がある。Exosome は 40-150nm の膜小胞で、内部に蛋白質や脂質、RNA が含まれており、細胞間相互作用に重要な役割を果たす物質として近年注目されている。我々は、CAF の培養上清から Exosome を単離し、この Exosome 自体に腫瘍細胞の生存支持作用があることを確認している。今後、CAF 由来の Exosome の詳細な解析を予定している。

本研究は、難治性悪性リンパ腫に対する新規の治療を開発する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙 2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏 名 青 木 智 広
試 験 担 当 者	主 査 木村 宏  柳 正  中村 毅 		
	指導教授 清 井 仁 		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. EmetineがMYC/BCL2転座のあるDLBCLに特に効果を認める理由について
2. Emetine をヒトに投与した際に想定される有害事象について
3. CAF が腫瘍の生存を支持する機序について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、血液・腫瘍内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。