

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 鈴木道雄

論 文 題 目

The heat shock protein 90 inhibitor BIIB021
suppresses the growth of T and natural
killer cell lymphomas

(Heat shock protein 90 阻害剤の BIIB021 は
T/NK 細胞リンパ腫を抑制する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

中村 昇 

委員

名古屋大学教授

安藤 雄一 


委員

名古屋大学教授

明和 健治 

指導教授

名古屋大学教授

小島 啓二 

論文審査の結果の要旨





今回、Heat shock protein 90 (Hsp90) 阻害剤である BIIB021 が Epstein Barr virus (EBV) 関連 T/NK 腫瘍細胞株において、腫瘍遺伝子である latent membrane protein 1 (LMP1) の発現を抑制するとともに、細胞増殖を抑制することを確認した。EBV 陰性の T/NK 腫瘍細胞株においても同様に細胞増殖が抑制された。その作用機序は BIIB021 によりアポトーシスが誘導され、細胞周期を停止することによるものと考えられた。また、EBV 陽性 NK 細胞株を接種したマウスモデルにおいて腫瘍増殖を抑制した。この結果、BIIB021 はこれら疾患に対する治療薬になりうることが示唆された。

本研究に対し以下の点を議論した。

1. EBV が B 細胞に感染した場合には、感染後 30 分ほどで Hsp90 の発現が増加するという報告がある。一方、T/NK 細胞に EBV が感染した場合の細胞における Hsp90 の発現については報告がない。これは EBV の T/NK 細胞への感染機序が不明であるため、その確認が困難であるためと考えられる。
2. 今回の研究では確認をしていないが、Hsp90 阻害剤の投与により、Hsp70 が増加すると報告されている。本細胞株においても同様の結果であった可能性がある。
3. 本研究で用いた細胞株において、細胞増殖に LMP1 がどの程度影響しているか、確認することはできなかった。EBV 陽性細胞株に対し、siRNA を用いて LMP1 の発現を抑制することは siRNA の導入効率が低く、BIIB021 を投与した細胞株に LMP1 を発現するプラスミドをエレクトロポレーション法で導入することは、細胞傷害が強く増殖が抑制された。いずれも条件を変更して繰り返し検討したが LMP1 の影響を明らかにすることができなかった。
4. Hsp90 が標的としている蛋白の中に、細胞増殖に関わるもの、アポトーシスを抑制するものが含まれている。BIIB021 投与により、これら蛋白の合成阻害により細胞増殖が抑制されたため、EBV 陽性と陰性の細胞株で明らかな差が認められなかったと考えられる。
5. 胃粘膜下腫瘍に対して BIIB021 を経口投与して行われたフェーズ II 試験では、23 人の患者に対して投与され、FDG-PET による評価で 5 名が metabolic partial response を得られており、認められた副反応としては目眩、嘔吐、下痢、AST 上昇などでいずれも軽度から中等度のものであった。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	鈴木道雄
試験担当者	主査 中村 務  安藤 雄一  門松 建一  指導教授 小島 啓 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. EBV感染とHsp90の発現について 2. BIIB021投与後の他のHspの発現について 3. 細胞増殖へのLMP1の影響について 4. EBV陽性細胞株と陰性細胞株で細胞増殖に差が見られなかった理由について 5. BIIB021を用いた臨床試験での効果、副反応について <p>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、小児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。</p>				