

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 杉本慶樹

論 文 題 目

Discovery of a drug targeting microenvironmental support for lymphoma cells by screening using patient-derived xenograft cells

(Patient-derived xenograftモデルを用いたリンパ腫微小環境を標的とした薬剤の発見)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

安藤 雄一 


名古屋大学教授

委員

木村 宏 

名古屋大学教授

委員

豊内 伸哉 

名古屋大学教授

指導教授

清井 仁 

論文審査の結果の要旨





我々は臨床病態を反映した薬剤評価系の構築を目的として、リンパ腫 Patient Derived Xenograft (PDX) 細胞とリンパ腫微小環境の構成細胞である Fibroblast Reticular Cell (FRC) との共培養による Ex Vivo 培養系を構築した。既知活性物質ライブラリ (2,630 化合物) を用いて本培養系に対するスクリーニングを実施し、Pyrvinium Pamoate (PP) をリンパ腫 PDX 細胞に特異的に作用する薬剤として見出した。PP は In Vitro、In Vivo で抗腫瘍効果を示し、その作用メカニズムは FRC からの生存シグナルを遮断することによって抗腫瘍作用を発揮していることが示唆された。我々は PDX モデルを使うことにより臨床検体を薬剤開発に応用する方法を開発し、リンパ腫に対する PP の新たな抗がん作用を見出した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. これまで樹立された 4 系統の PDX 細胞に対して BLS4 との共培養を行い、各 PDX 細胞の生存率を調べた。単独培養での生存率は 11% (DLB1)、38% (DLB2)、18% (DLB3)、6% (IVL1) であり、BLS4 との共培養では 76% (DLB1)、63% (DLB2)、8% (DLB3)、20% (IVL1) であった。以上の結果により、BLS4 によるリンパ腫 PDX 細胞生存サポートは特定の細胞集団に対してのみ有効であることが示した。
2. コーティングプレート (Collagen I、II、fibronectin、Poly-D-Lysine) の培養では通常プレートでの単独培養の生存率と同等であった。他方、Trans well で培養すると共培養時と同等の生存率を示した。以上の結果から BLS4 による PDX 細胞に対しての生存サポートは液性因子が関与していることが想定された。
3. PP の Wnt シグナル阻害及び STAT3 阻害作用を調べた。BLS4 は定常状態においては活性化型 β -catenin 及び STAT3 リン酸化は認められず、PP 添加後も変動は見られなかった。Wnt3a 及び IL-7 による刺激では BLS4 核内の活性化型 β -catenin 及びリン酸化 STAT3 は上昇していたが、PP 処理で抑制は認められなかった。従って、BLS4 の PDX 細胞サポート能力の消失には Wnt シグナル、STAT3 シグナルが関与していないことが示唆された。

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	杉本 慶樹
試験担当者	主査 安藤 雄一  木村 宏  豊岡 伸哉  指導教授 清井 仁 			
<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. BLS4 の PDX 細胞生存サポートの一般性 2. PDX 細胞の共培養生存メカニズム 3. 酸化ストレス誘導以外の既に報告されている PP の作用機序 <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、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。</p>				