

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 陈 昉里

論 文 題 目

Co-expression of wild-type FLT3 attenuates the inhibitory effect of FLT3 inhibitor on FLT3 mutated leukemia cells

(正常 FLT3 の共発現は FLT3 変異陽性白血病細胞に対する FLT3 阻害剤の阻害効果を減弱する)

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

松下 正 


名古屋大学教授

委員

中村 翠男 

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、FLT3-ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病(AML)において、共発現する野生型 FLT3 受容体の FLT3 リガンド(FL)依存的な活性化により FLT3 阻害剤の効果が減弱することを確認した。FL 刺激による FLT3 阻害剤の細胞増殖抑制効果の減弱は、FLT3-ITD 変異単発現細胞よりも野生型 FLT3 と FLT3-ITD 変異共発現細胞株において顕著であり、動物モデルを用いた検討でも同様の結果が確認された。この機序として野生型 FLT3 分子を介した FL 刺激による MAPK 経路の活性化の重要性を示し、MEK 阻害剤との併用により FL 依存的な FLT3 阻害剤抵抗性が解除された。この結果、FLT3 変異陽性 AML に対する FLT3 阻害剤開発では、野生型 FLT3 分子の共発現と FL 刺激によるその活性化を考慮する必要性が示され、その機序の克服による治療成績改善の可能性が示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 野生型 FLT3 共発現細胞は FL 非存在下では変異 FLT3 単発現細胞と同等の細胞増殖速度を示す一方で、*in vitro* のモデルでも FL 存在下では、その機序は不明ながらも増殖速度の減少が見られた。動物モデルにおける腫瘍増殖速度の相違は内因性の FL の影響と考えられ、同実験における腫瘍縮小効果は実際の生体内における FLT3 阻害剤による治療効果と FL の影響を反映していると考えられた。
2. 従来の変異 FLT3 単発現細胞を用いた化合物スクリーニングでは、今回示された野生型レセプター型チロシンキナーゼの共発現とリガンドによる影響が考慮されておらず、阻害剤が過大評価されている可能性が考えられる。本研究では、FLT3 阻害剤の前臨床開発における野生型 FLT3 と ITD-FLT3 共発現細胞を用いたスクリーニングの必要性が示唆された。
3. 今回の *in vitro* での実験では、可溶性 FL の細胞培養中の失活を考慮して FL 濃度は 10ng/ml から 50ng/ml と生体内と比してやや高い濃度での実験をおこなったが、動物モデルでの実験で内因性の生理的な FL 濃度によっても FLT3 阻害剤の効果減弱が見られることを確認した。
4. 抗 FL 抗体との併用により、FL 刺激による FLT3 阻害剤の細胞増殖抑制効果が回復することも確認した。
5. 複数の FLT3 阻害剤を用いた検討により、変異型 FLT3 分子に対する阻害活性のみならず、共発現する野生型 FLT3 分子に対する阻害活性も考慮したバランスのとれた阻害剤の開発が重要であることが示唆された。また、変異型 FLT3 を標的とした阻害剤開発に際しては野生型 FLT3 のみならず共発現する KIT、AXL などの野生型レセプター型チロシンキナーゼとそれらに対するリガンド刺激の影響も考慮が必要である。

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 陈 昉里
試験担当者	主査 木村宏  松下正  朝野  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. 動物実験モデルにおける変異FLT3単独発現細胞と、変異型FLT3および野生型FLT3共発現細胞の異なる腫瘍増殖速度について 2. 今後のFLT3阻害剤開発における変異型FLT3および野生型FLT3共発現細胞の有用性について 3. 実験で用いられたFLT3リガンドの濃度について 4. FLT3リガンド自体を標的とすることの有効性について 5. FLT3阻害剤開発における今回の結果の今後の臨床応用について <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、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>		