

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 森下喬允

論 文 題 目

The photosensitizer verteporfin has light-independent anti-leukemic activity for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia and synergistically works with dasatinib

(Verteporfin は Ph 染色体陽性急性リンパ芽球性白血病に対して光線非依存的に抗白血病効果を示し Dasatinib との相乗効果を示した)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査

委員

豊岡伸哉 

名古屋大学教授

委員

北下 也 


名古屋大学教授

委員

中村 昇 

名古屋大学教授

指導教授

清井 くら 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2





本研究では、細胞株に比較してプライマリ腫瘍細胞の性質を強く維持した Patient-derived xenograft (PDX) 細胞を、その微小環境を再現したシステムで培養し、これを用いて薬剤をハイスループットスクリーニングする抗癌剤開発の新しい方法であるPDX細胞スクリーニングを行い、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ芽球性白血病 (Ph+ALL) 細胞に対してベルテポルフィンが抗腫瘍効果を持つことを発見した。ベルテポルフィンはダサチニブとの相乗効果を示し、今後の臨床応用が期待される薬剤と考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 膵癌におけるフェーズ2の臨床試験が存在する。膵癌の臨床試験は光照射下であり、本研究とは異なる実験系である。本研究で証明された光非照射下での作用機序である活性酸素によるPDX細胞に有意に生じるアポトーシスとは機序が異なると考えられた。
2. 細胞株スクリーニングにおいて得られた候補薬剤が *in vivo* でも効果を示すのかを実証する実験段階まではPDX細胞スクリーニングと同程度の優位性と考えられた。一方で、最もPDX細胞スクリーニングが効果を発揮するのはヒトに対しての臨床試験の段階だと考えられた。細胞株スクリーニングで得られた薬剤の多くがフェーズ1や2で効果を示さず終了する事が多い中、PDX細胞スクリーニングから得られた候補薬はより腫瘍の実態に近いスクリーニング系から得られた薬剤なので、効果が期待されると考えた。
3. PDX細胞でも *ex vivo* 培養は容易ではなく、今回は骨髄ストローマ細胞株であるS17細胞との共培養を行うことでPDX細胞の *ex vivo* 培養系を樹立した。他の腫瘍で同様の方法で樹立できるとは限らず、腫瘍ごとの工夫が必要と考えられた。また腫瘍によりPDX化できるものとできないものがあり、同じ腫瘍でも *ex vivo* 培養が容易なものと同難なものがある。一方、プライマリ細胞においてはGSH、2-ME等の還元剤やサイトカイン (IL-3、IL-6、TNF α) の添加、ソフトアガー培地の使用等、さらに工夫を加えないと *ex vivo* 培養は困難で、腫瘍の実態が再現されないだけでなく、その煩雑さからハイスループットスクリーニングの施行は不可能であると考えられた。

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	森下喬允
試験担当者	主査 豊岡 伸哉  松本 正  中野 務  指導教授 浅井 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. Ph染色体陽性ALL以外の疾患に対するベルテポルフィンの効果について2. 細胞株スクリーニングとPDX細胞スクリーニングとの違いについて3. プライマリ細胞で困難な <i>ex vivo</i> 培養がPDX細胞で可能な方法について <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>				