

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番	※	甲	第
-----	---	---	---

氏 名 安藤将太郎
論文題目

Tofacitinib induces G1 cell-cycle arrest and inhibits tumor growth in Epstein-Barr virus-associated T and natural killer cell lymphoma cells

(トファシチニブは EB ウイルス関連 T および NK 細胞リンパ腫において G1 期細胞周期停止を誘導し腫瘍増殖を抑制する)

論文審査担当者

主査 委員

名古屋大学教授

中羽 尊弟 

名古屋大学教授

委員

安藤 雄一 

名古屋大学教授

委員

八木 哲也 

名古屋大学教授

指導教授

高橋 義行 

論文審査の結果の要旨

今回、選択的 JAK3 阻害薬であるトファシチニブが、EBV 陽性 T および NK 細胞株における JAK3/STAT5 経路の活性化を抑制し、G1 期での細胞周期停止を誘導することで抗腫瘍効果を発揮することが確認された。さらに、EBV 陽性 T 細胞株による NOG マウスの皮下腫瘍モデルや EBV 関連 T 細胞リンパ腫患者由来の単核球においてもほぼ同様の効果が確認された。また、同薬は EBV 陽性細胞株において、その腫瘍化に重要な EBV 関連遺伝子である LMP1、EBNA1 の発現を抑制することも確認された。これらの実験から、トファシチニブが EBV 関連 T および NK 細胞リンパ腫の新規治療薬となる可能性が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 様々なタイプの腫瘍で JAK3 遺伝子の変異が確認されており、EBV 関連腫瘍での報告も見られる。本実験における腫瘍細胞においても JAK3 遺伝子変異が生じている可能性はあるが、遺伝子検索は行っていない。使用した細胞株の多くは IL-2 依存性であり、必ずしも遺伝子変異により JAK3 が恒常的に活性化しているとは言えない。
2. EBV 関連以外の腫瘍でも同薬による抗腫瘍効果が報告されており、必ずしも EBV 感染細胞に特異的ではない抗腫瘍メカニズムの存在が示唆される。それらの腫瘍の中で CHOP 療法に抵抗性のものが、共通の性質として細胞傷害性因子を産生している可能性があり、同薬の抗腫瘍効果に関与することが予想される。
3. JAK3/STAT5 の活性化が見られない KHYG1 においても同薬が効果を示しており、JAK3/STAT5 経路以外にも、同薬による抗腫瘍効果に重要な経路の存在が示唆される。JAK3 は STAT5 以外に STAT3,6 等も活性化させること、また同薬の JAK3 選択性が不完全であることを考慮しなければならない。
4. 本実験では、薬剤濃度 $1\mu\text{M}$ 以上で明らかな抗腫瘍効果を示し、過去の報告と大きく違わない。同薬は現在、抗リウマチ薬として $10\text{mg}/\text{日}$ で使用されており、濃度としては 100 倍以上の差がある。本実験では薬剤投与群に明らかな副作用を認めなかったが、抗腫瘍薬としての至適濃度については検討が必要である。
5. EBV 陽性細胞株である LCL において抗腫瘍効果を認めなかった理由として、B 細胞系と T/NK 細胞系での EBV の潜伏様式の違いが考えられる。LMP1 の発現メカニズムや、その腫瘍化における役割が異なると考えられる。
6. 同薬による抗腫瘍効果は限定的で、薬剤中止により腫瘍増殖が再燃するという報告がある。単剤での治療には限界があり、他剤併用等の検討が必要である。

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	安藤将太郎
試験担当者	主査	朝野	安藤雄一	八木哲也
	指導教授	高橋	義行	高橋
<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. 腫瘍細胞でのJAK3遺伝子変異について 2. 腫瘍細胞の細胞傷害性分子産生について 3. 抗腫瘍効果におけるJAK3/STAT5経路の選択性/重要性について 4. トファシチニブの濃度について 5. EBV陽性細胞株LCLで抗腫瘍効果がみられない点について 6. 細胞周期停止による抗腫瘍効果の限界について <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>				