

別紙1-1

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 小島 勇貴

論 文 題 目


YM155 induces apoptosis through proteasome-dependent degradation of MCL-1 in primary effusion lymphoma

(YM155 は primary effusion lymphoma の MCL-1 をプロテアソーム依存性に抑制し、アポトーシスを誘導する)

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

豊 岡 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

別紙 1 - 2

今回、難治性悪性リンパ腫である primary effusion lymphoma (PEL) に対して patient derived xenograft (PDX) 細胞を用いた薬剤スクリーニングシステムを用いて、3518 種類の薬剤ライブラリーの中から YM155 を同定した。YM155 は PEL-PDX 細胞および PEL 細胞株 3 種に対して濃度依存的な抗腫瘍効果を示し、GI₅₀ は 1.2-7.9nM であった。抗腫瘍効果のメカニズムについて検討した結果、YM155 は PEL 細胞株に対して caspase 依存性の apoptosis を促した。また、YM155 はプロテアソーム依存性に MCL-1 のタンパク発現を抑制し、このメカニズムには YM155 による ERK1/2 のリン酸化の関与が示唆された。PEL-PDX マウスモデルに対して YM155 は腹水貯留を有意に低下させた。これらの結果、YM155 は PEL に対して有用な薬剤である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. PEL は腫瘍を形成せず心嚢水・胸水・腹水に発生する悪性リンパ腫であり、HIV 感染者に生じる。AIDS 関連リンパ腫全体の約 4% と稀な疾患であり、通常の抗がん剤治療では全生存期間が 6 ヶ月未満と予後が極めて不良であると報告されている。
2. YM155 はもともと survivin の阻害薬として開発されたが、MCL-1 の発現低下が重要であるという報告もある。今回の研究においても、YM155 の添加後の経時的および用量依存的な MCL-1 と survivin のタンパク発現量を検討すると、MCL-1 タンパク発現の低下は survivin タンパク発現の低下よりもより早期に、より低濃度で認めた。また、PEL 細胞株において MCL-1 をノックダウンしたところ、コントロールと比較して有意に細胞死の割合が増加したことから、PEL 細胞にとって MCL-1 は生存に寄与するタンパクであると考えられる。
3. PEL 細胞には HHV-8 が潜伏感染している。YM155 を PEL 細胞株に添加し、溶解性遺伝子 (RTA) と潜伏遺伝子 (LANA) を quantitative PCR で定量的に検討したが、YM155 はこれらの遺伝子に明らかな影響は認めなかった。

本研究は、YM155 が PEL に対して有効な治療である可能性が示唆され、YM155 の抗腫瘍効果のメカニズムを検討する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由より、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 | 小島勇貴 |
| 試験担当者 | 主査 木村 彦  小島 勇貴  豊岡 伸哉  | | | |
| | 指導教授 清井 仁  | | | |
| (試験の結果の要旨) | | | | |
| <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. Primary effusion lymphomaの現状と予後について 2. YM155によるprimary effusion lymphomaの抗腫瘍効果について 3. YM155によるHHV-8への影響について <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> | | | | |