

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 足立 佳也

論 文 題 目


Identification of volasertib-resistant mechanism and evaluation of combination effects with volasertib and other agents on acute myeloid leukemia

(急性骨髄性白血病における volasertib 耐性化機序の同定と volasertib と他剤併用療法の有効性の評価)

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

松 下 也 

名古屋大学教授

委員

中 村 肇 男 

名古屋大学教授

指導教授

清 井 与 

論文審査の結果の要旨

今回、血液悪性腫瘍細胞株および急性骨髄性白血病（AML）患者細胞を用いて Polo-like kinase 1（PLK1）阻害剤である volasertib に対する耐性化機序の解明並びに volasertib と他剤との併用療法の有効性を検討した。AML 細胞株を用いて volasertib 耐性細胞株を作成し、PLK1 の ATP 結合部位におけるミスセンス変異および、薬剤排出ポンプである MDR1 の発現亢進が volasertib に対する耐性化をもたらすことを同定した。次に volasertib 併用療法の有効性を検討した。高齢者 AML において用いられる azacitidine（AZA）との併用効果は細胞株及び患者細胞ごとに様々であったが、volasertib 単剤での有効性が乏しい細胞において比較的高い有効性がみられた。AZA 以外では、G2/M 期に作用する薬剤や PI3K/AKT 経路を阻害する薬剤において volasertib との良好な併用効果が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回の細胞株の検討では PLK1 の定常状態のリン酸化は volasertib の有効性と相関がみられなかったが、*PLK1* mRNA の発現とその有効性には弱い相関がみられた。また、耐性株では volasertib 投与後の Wee1 の発現亢進がみられないことを示した。一方で、複雑核型を有する AML 患者細胞において *PLK1* mRNA の発現亢進例が多く、volasertib や rigosertib が高い有効性を示すことが報告された。今回の検討では、複雑核型を有する 4 例はいずれも *PLK1* mRNA の発現が比較的亢進しており、volasertib の感受性は良好であった。*PLK1* mRNA、Wee1、染色体核型などが volasertib の有効性を予測するバイオマーカーである可能性がある。
2. *PLK1* 変異陽性 HL-60 では野生型 PLK1 は見られず、ミスセンス変異のある PLK1 のみを有していた。この変異陽性 HL-60 細胞の増殖率は、親株と同等であり、また PLK1 によるリン酸化を介して分解される Wee1 の発現にも違いはみられなかった。以上のことから L59W 変異 PLK1 に関しては、そのキナーゼ活性が保たれていると考えられる。F183L 変異に関してはヘテロな変異であり野生型 PLK1 との共発現であるが、親株 MOLM14 と比較して増殖率、Wee1 の発現に違いがないことから、L59W 変異 PLK1 同様キナーゼ活性は保たれていると考えられる。
3. 変異 *PLK1* による volasertib 耐性化は volasertib と PLK1 の結合を妨げることに起因するため、非 ATP 競合性 PLK1 阻害剤による PLK1 を標的とした治療戦略自体は継続可能である。また MDR1 の高発現に関しては、volasertib 同様に MDR1 の基質となる薬剤との併用、または MDR1 阻害剤との併用により抵抗性を克服できる可能性がある。

本研究は、AML に対する volasertib による治療を確立する上で、重要な知見を提供した。

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	足立佳也
試験担当者	主査	豊岡伸哉	水野下五	相野
	指導教授	三井 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. Volasertibの有効性を予測可能なバイオマーカーについて 2. 変異PLK1のキナーゼ活性について 3. Volasertib耐性化の克服方法について <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>				