

論文審査の結果の要旨

氏名 青山 暁

本論文では、臨床開発中の c-MET 阻害活性を持つ新規抗腫瘍薬 tivantinib の、c-MET 以外の標的分子が tubulin であることを世界に先駆けて同定した研究成果が述べられている。具体的には、3章からなる本論文の第1章で tivantinib の細胞・生体レベルにおける tubulin 重合阻害活性について、第2章では tivantinib の tubulin 上結合部位と微小管阻害剤耐性細胞に対する抗腫瘍効果について、第3章では tivantinib の KRAS 変異大腸がんに対する抗腫瘍効果について、研究した成果が述べられている。そもそも論文提出者が本研究を始めたのは、(1) tivantinib の臨床試験において抗腫瘍効果が c-MET の発現量と相関しないと報告されたこと、(2) 実験室レベルでの検討でも、c-MET 非依存的に増殖する細胞に対しても tivantinib が抗腫瘍効果を示したことという2つの先行研究の結果から、tivantinib の抗腫瘍効果は c-MET 以外の標的分子を阻害することによりもたらされている可能性を考えついたことがきっかけとなっている。論文提出者は修士課程より tivantinib の新規分子標的に関する研究に携わり、修士課程修了の段階で、tivantinib の抗腫瘍活性プロファイルが微小管阻害剤である vincristine などの Vinca alkaloid 系 tubulin 阻害剤の抗腫瘍活性プロファイルと類似していることを見出しており、tivantinib には c-MET 阻害活性以外に tubulin 重合阻害活性があることを *in vitro* の tubulin 重合アッセイ系で証明していた。しかし、tivantinib が細胞レベルあるいは生体レベルでも tubulin 阻害活性を示すのか、tubulin 阻害活性が tivantinib の抗腫瘍効果と相関しているのか、あるいは tivantinib が如何に tubulin を阻害しているのかなど解明すべき点が多く残されたままであった。

そこで論文提出者は、博士課程においても各章に述べられている研究を進めることで、tivantinib の抗腫瘍効果は c-MET 阻害効果ではなく主に tubulin 阻害によってもたらされていること、tivantinib はコルヒチン結合部位で tubulin と結合していること、vincristine などの Vinca alkaloid 系の薬剤とは異なり、P 糖タンパク質をはじめとする薬剤排出トランスポーター

により細胞外へと排出されることが無いこと、そのため、**tivantinib** は薬剤排出トランスポーター発現陽性の **Vinca alkaloid** 系薬剤抵抗性がんにも有効であることなどを明らかにした。さらに、**KRAS** 変異を持つ大腸がんに対しても有効であることを大腸がん臨床検体から細胞株を樹立することで証明している。これらの成果は、**c-MET** が **tivantinib** のバイオマーカーとして不適當であること、キナーゼ阻害薬として開発されてきた薬剤の中にはキナーゼ以外の標的を阻害してしまい、結果的に想定外の標的分子を阻害することで抗腫瘍効果を示す場合があること、そのために細胞レベルでの標的分子の確認が必要であることを示した点で画期的である。

なお、本論文第2章中で **tivantinib** と **tubulin** の三次元結合モデルについてコンピューターシミュレーション解析を行った結果が記載されているが、この部分に関しては京都大学大学院医学研究科の奥野恭史教授との共同研究により得られた成果となっている。最終的な三次元結合モデルの提示には奥野教授との共同研究が必須であったとはいえ、**tivantinib** がコルヒチン結合部位で **tubulin** に結合する可能性はコルヒチンのトリチウムラベル体などを用いた論文提出者の事前の検討結果から見出されていたことを考慮すると、論文提出者の寄与が十分であったと判断する。また、本論文中で示された三次元結合モデル以外の結果は論文提出者が自分自身で行なった実験結果であり、英語論文の共著者に含まれる(公財)がん研究会の共同研究者(片山量平主任研究員、大原智子主任研究助手、佐藤重男主任研究助手、藤田直也所長)は実験手技上のサポートあるいは論文執筆や研究指導のみに関わったことを考慮すると、本論文の成果に対する論文提出者の寄与は十分であると判断する。

したがって、博士(科学)の学位を授与できると認める。

以上 1839 字