

# 論文審査の結果の要旨

氏名 ホアン タン チイ

染色体転座あるいは変異によるチロシンキナーゼの異常な活性化は、直接的あるいは間接的に人のがんの発生に関わっている。この異常な活性化は、リセプター型チロシンキナーゼおよびそのリガンドの過剰発現も原因となりうる。この活性化は、腫瘍細胞の生存、増殖、薬剤耐性に関与するばかりでなく、血管新生、浸潤能や転移能の亢進にも関与する。従って、チロシンキナーゼの恒常的な活性化を阻害する低分子化合物が抗がん剤として非常に有効である事が示されている。最も著名な成功例は Philadelphia 染色体陽性(Ph+)の慢性骨髄性白血病(CML)や Ph+の急性リンパ性白血病(ALL)の BCR-ABL の特異的阻害剤である imatinib-mesylate である。Imatinib によって CML の予後は劇的に改善されたが、現在は薬剤耐性が新たな問題になっている。従って、この様な薬剤耐性の克服に資する新たな治療法の開発が求められている。

本論文では、以上の背景に基づき、前半では緑茶カテキンの主要成分である (-)-Epigallocatechin-3- gallate (EGCG)と all-trans retinoic acid (ATRA)の胃腸管間質性腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor, GIST)細胞に対する抗腫瘍効果を検証した。GIST に対しては imatinib が第一選択薬として使用されて有効性が確認されているが、やはり、薬剤耐性が問題になりつつ有る。EGCG と ATRA はこれまで多くのがんに対して有効性が報告されているが、本論文では、この GIST に対して EGCG と ATRA が増殖抑制と細胞死を誘導して抗腫瘍性を示す事を初めて明らかにした。これらの結果は、EGCG と ATRA が GIST に対する治療薬として利用出来る可能性を明らかにし、薬剤耐性の克服に有効な選択肢となりうる事を示すものである。本論文の後半部分では、ETV6-NTRK3 (EN)と言う染色体転座によって生ずるキメラ型チロシンキナーゼを有する白血病細胞に対する非特異的プロテインナーゼ阻害剤である PKC412 の有効性を評価した。EN 型の融合遺伝子を持つ白血病の予後は不良であり、治療薬の開発が望まれている。本論文では、EN 型融合遺伝子を持つ白血病細胞株 IMS-M2 と M0-91、および EN 遺伝子を導入した Ba/F3 細胞を用いて PKV412 が EN の活性を阻害する事を証明した。EN の阻害は下流遺伝子の活性を抑制し細胞増殖を抑制してアポトーシスを誘導する事を初めて証明し、EN 遺伝子を持つ白血病の治療薬としての可能性を示した。

以上の様に、本論文では、天然物である EGCG および ATRA、更に新たなキナーゼ阻害剤 PKC412 が、それぞれ、GIST および EN キメラ遺伝子陽性白血病に対する治療薬としての可能性を初めて示す結果を得た。これらの成果は、博士論文として十分な成果であると判定された。

以上 1224 字