

氏名	長井 友莉恵
学位（専攻分野）	博士（医学）
学位記番号	千大院医薬博甲第医 1849 号
学位記授与の日付	令和3年3月31日
学位記授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	The combination of the tubulin binding small molecule PTC596 and proteasome inhibitors suppresses the growth of myeloma cells（微小管阻害薬 PTC596 とプロテアソーム阻害薬の併用療法は骨髄腫細胞の増殖を抑制する）
論文審査委員	（主査）教授 金田 篤志 （副査）教授 瀧口 裕一 教授 安西 尚彦

論文内容の要旨

【目的】多発性骨髄腫は難治性の血液悪性腫瘍であり、治癒を目指した新規治療薬及び併用療法の開発が必要である。本研究では、新規微小管阻害薬である PTC596 の単剤及びプロテアソーム阻害薬との併用療法の前臨床的な抗骨髄腫効果を明らかにすることを目的とした。

【方法】ヒト骨髄腫細胞株、患者由来骨髄腫細胞、及び免疫不全マウス形質細胞腫モデルを用いて、PTC596 単剤及びプロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブとの併用療法について、抗腫瘍効果を検討した。

【結果・考察】PTC596 は様々な骨髄腫細胞株において増殖を抑制し、微小管重合阻害、アポトーシス、G2/M 細胞周期停止を誘導した。また患者由来骨髄腫細胞においても細胞毒性を示した。そして患者由来骨髄間質細胞との共培養下において、PTC596 とプロテアソーム阻害薬との併用療法は相加・相乗効果を示した。さらに免疫不全マウスにヒト形質細胞腫を異種移植したモデルにおいても、PTC596 及びボルテゾミブとの併用療法は腫瘍増殖を抑制し、生存率を改善させた。治療経過中に重篤な体重減少や血球減少などの有害事象は認められなかった。骨髄腫細胞株に対する PTC596 単剤、及びボルテゾミブとの併用療法における RNA シーケンスによる網羅的遺伝子発現解析によって、PTC596 単剤及び併用療法の両方で細胞周期に関わる遺伝子群が抑制され、併用療法ではアポトーシス関連遺伝子群が亢進していることが明らかとなった。併用療法ではボルテゾミブによる小胞体ストレスが増強されており、PTC596 との相加・相乗効果のメカニズムの一つと考えられた。

【結論】PTC596 の多発性骨髄腫における優れた前臨床的効果を明らかにした。特に PTC596 とプロテアソーム阻害剤との併用療法が有望であり、新たな治療戦略になりうることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

多発性骨髄腫は難治性の血液悪性腫瘍であり、治癒を目指した新規治療の開発が求められている。本研究は、新規微小管阻害薬である PTC596 の単剤及びプロテアソーム阻害薬との併用療法の前臨床的な抗骨髄腫効果を解析した。PTC596 は様々な骨髄腫細胞株において増殖を抑制し、微小管重合阻害、アポトーシス、G2/M 細胞周期停止を誘導した。また、患者由来骨髄間質細胞との共培養下において、PTC596 とプロテアソーム阻害薬との併用療法は相加・相乗効果を示した。さらに免疫不全マウスを用いたヒト形質細胞腫モデルにおいても、PTC596 及びボルテゾミブとの併用療法は腫瘍増殖を抑制し、生存率を改善させた。治療経過中に重篤な体重減少や血球減少などの有害事象は認められなかった。骨髄腫細胞株に対する PTC596 単剤、及びボルテゾミブとの併用療法において、RNA シークエンス法を用いて網羅的遺伝子発現解析を行い、PTC596 単剤及び併用療法の両方で細胞周期に関わる遺伝子群の抑制、併用療法でアポトーシス関連遺伝子群の亢進を認めた。併用療法ではボルテゾミブによる小胞体ストレスが増強されており、PTC596 との相加・相乗効果のメカニズムの一つと考えられた。以上、本論文は、PTC596 の多発性骨髄腫における優れた前臨床的効果を明らかにし、特に PTC596 とプロテアソーム阻害剤との併用療法が新たな治療戦略になりうることを示した論文であり、博士論文にふさわしい価値ある業績と認められた。