

論文審査の要旨及び担当者

| 報告番号 | ① 乙 第 | 号 | 氏 名 | 岡 山 幹 夫 |
|--|-------|---------|-----------------|---------|
| 論文審査担当者 | 主 査 | 内科学 | 岡 本 真一郎 | |
| | 先端医科学 | 佐 谷 秀 行 | 先端医科学 | 河 上 裕 |
| | 臨床薬剤学 | 谷川原 祐 介 | | |
| 学力確認担当者： | | | 審査委員長：佐谷 秀行 | |
| | | | 試問日：平成31年 2月 4日 | |
| (論 文 審 査 の 要 旨) | | | | |
| 論文題名：A novel derivative (GTN024) from a natural product, komaroviquinone, induced the apoptosis of high-risk myeloma cells via reactive oxygen production and ER stress (天然物由来の新規コマロビキノン化合物 (GTN024) の活性酸素種および ERストレスを介したハイリスク多発性骨髄腫への抗腫瘍効果について) | | | | |
| <p>新規天然物であるコマロビキノン誘導体のGTN024は、ハイリスク多発性骨髄腫細胞株および患者由来骨髄腫細胞に対して<i>in vitro</i>にてアポトーシスを誘導した。ヒト骨髄腫細胞株を移植したマウスモデルへのGTN024 20mg/kg投与では、副作用なく有意に腫瘍増殖を抑制した。抗腫瘍機序として、GTN024は細胞内活性酸素種 (ROS) 上昇によるERストレス亢進を介したアポトーシスを起こす可能性が示された。本研究により、コマロビキノン誘導体の骨髄腫治療への応用が考えられた。</p> <p>審査では、ハイリスク多発性骨髄腫の原因となる遺伝子を分子標的とした創薬が望ましいのではないかと問われた。現在判明しているハイリスク遺伝子異常はドライバー遺伝子ではないことや、多発性骨髄腫は多クローン性疾患であるため、特定の遺伝子異常を標的とするだけでは限界があること、天然物由来物質スクリーニングにより、新規機序で抗腫瘍効果を示す薬剤を発見できる可能性があるかと回答された。</p> <p>次に、GTN024の既存薬剤に対する優越性について問われた。本研究では、ハイリスク染色体をもつ細胞株や既存薬耐性細胞株に対しても抗腫瘍効果を示したと回答された。一方、既存薬の耐性化機構を克服できるかの詳細は不明であるために、優越性の機序については、今後さらなる検討が必要であると回答された。また、GTN024投与時の血中薬物濃度が<i>in vitro</i>実験系での有効濃度に比べて低いことの意味を問われた。LC-MS/MSを用いてGTN024の血中中間体の解析を行ったが中間代謝産物を同定できず、他臓器に蓄積されている可能性もあると回答された。既存薬Bortezomibが血球に蓄積するとの報告もあるので、血液細胞中の濃度測定も検討していると回答された。次に、GTN024の効果の腫瘍選択性について問われた。先行研究では正常血液細胞に対しても毒性を示すことが示されているので、腫瘍選択性はかならずしも高くないと回答された。しかし、マウスモデルへの投与で副作用なく抗腫瘍効果を示したので、正常細胞よりも骨髄腫細胞に感受性があると回答された。GTN024により上昇するROSの誘導機序が問われた。細胞傷害性はミトコンドリア電子伝達系が標的である可能性もあるが、今後の検討が必要と回答された。</p> <p>以上、本研究では、GTN024の作用機序や臓器分布など、今後精査すべき課題は残るものの、天然物由来新規化合物がハイリスク多発性骨髄腫に対して抗腫瘍効果を示すことを明らかにした有意義な研究であると評価された。</p> | | | | |