

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	関 田 哲 也
論文審査担当者 主 査 整形外科 中 村 雅 也 病理学 金 井 弥 栄 内科学 副 島 研 造 システム医学 洪 実 学力確認担当者： 審査委員長：金井 弥栄 試問日：2021年11月 2日				
(論 文 審 査 の 要 旨) 論文題名：Feasibility of Targeting Traf2-and-Nck-Interacting Kinase in Synovial Sarcoma (滑膜肉腫に対するTraf2-and-Nck-Interacting Kinaseを標的とした治療の検討) 本研究では、滑膜肉腫に対してTRAF2 and NCK-interacting protein kinase (TNIK) が治療標的になるかを検討し、一部の滑膜肉腫に対して、アポトーシスを誘導することで、増殖抑制効果を認めることを明らかにした。また、TNIK阻害剤のコンパニオンマーカールとして、MYCが有効である可能性を見出した。 審査では滑膜肉腫におけるTNIKの発現頻度・発現量が問われ、発現頻度は評価した臨床検体の55%で、細胞株における発現量に明確な差はないと回答された。また、細胞内でのTNIKの挙動を問われ、核内移行のメカニズムは不明だが、Wntシグナルが活性化している状況下でのみ核内のTNIKが機能している可能性があるとは回答された。TNIK阻害剤NCB-0846に対してその副作用の可能性について問われ、TNIKは正常中枢神経に高発現し、発現異常と精神遅滞の関連が指摘されているが、マウスではTNIK抑制による行動異常等は認めなかったと回答された。MYC抑制の機序を問われ、NCB-0846はWntシグナルが活性化していない細胞株でもMYCを抑制しており、別の経路からもMYCを制御している可能性もあり、まだ解明されていないと回答された。MYCが高発現している他の癌にNCB-0846が抗腫瘍効果を示すかと問われ、そのように期待しており、大腸癌においてMYC発現量と薬剤の効果に相関があったと回答された。MYC抑制で薬効を得ていると考える他の根拠を問われ、MYCの強制発現により抗腫瘍効果が低下したと回答された。薬剤開発の現在の状況について問われ、非齧歯類に嘔吐の副作用がでたため、副作用を考慮した化合物の調整が行われていると回答された。滑膜肉腫を標的とした理由を問われ、過去の文献からWntシグナルとの関連が疑われる肉腫であったためと回答された。奏功例に特徴的な遺伝子変異について問われ、評価できていないと回答された。滑膜肉腫のMYCの発現頻度について問われ、過去の報告では約半数で認められていたと回答された。実験系に関して、NCB-0846の経口投与を投与開始から1週間で終了した理由を問われ、肉眼・触診では腫瘍が消失していると判断し投与を終了したが、更に長期に検証すべきであったと回答された。TNIKやMYCに関連する薬剤に留まらず滑膜肉腫に対する新規治療開発を俯瞰する目的で、SS18-SSX遺伝子融合に関連した薬剤開発は進んでいるのかと問われ、BAF47変異複合体の活性がEZH2に依存していることを根拠にEZH2阻害剤の第Ⅱ相試験が行われたが、有効性は確認されなかったと回答された。さらに、BAF複合体内のacidic patchを標的にするような薬剤開発が望まれていると回答された。 以上、本研究にはNCB-0846がMYCを抑制する機序等今後更に検討すべき課題は残すものの、滑膜肉腫に対する新たな治療選択肢を明らかにした点で、有意義な研究であると評価された。				