

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1616号	氏名	岡本 尚大
審査委員	主査 高山 哲治 副査 常山 幸一 副査 松岡 賢市		

題目 Asciminib, a novel allosteric inhibitor of BCR-ABL1, shows synergistic effects when used in combination with imatinib with or without drug resistance

(新規 BCR-ABL1 アロステリック阻害剤であるアシミニブは薬剤耐性の有無に関わらずイマチニブとの併用で相乗効果を示す)

著者 Naoki Okamoto, Kenta Yagi, Sayaka Imawaka, Mayu Takaoka, Fuka Aizawa, Takahiro Niimura, Mitsuhiro Goda Koji Miyata, Kei Kawada, Yuki Izawa-Ishizawa, Satoshi Sakaguchi, and Keisuke Ishizawa
2024年8月発行 Pharmacology Research & Perspectives
第12巻第4号に発表済
Article number: e1214
DOI: 10.1002/prp2.1214
(主任教授 石澤 啓介)

要旨 慢性骨髄性白血病 (Chronic Myeloid Leukemia: CML) は、BCR-ABL 阻害剤の登場により 5 年生存率が 90% を超える疾患となったが、BCR-ABL 阻害剤に対する薬剤耐性が治療における問題となっている。近年、薬剤耐性を克服する有用な薬剤としてアシミニブが開発されたが、従来の BCR-ABL 阻害剤と同様、アシミニブも単剤での投与が原則とされる。また、CML において、点突然変異以外を原因とする薬剤耐性の詳細な機序は明らかにされていない。そこ

で申請者らは、CML 細胞株とそのイマチニブ耐性株を用いて、BCR-ABL 阻害剤であるイマチニブとアシミニブを併用した際の効果を検証するとともに、CML の薬剤耐性機序を検討した。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) イマチニブとアシミニブを併用することで、CML 細胞に対して相乗的な細胞増殖抑制作用が得られた。
- 2) アシミニブの細胞増殖抑制作用は、いずれの耐性株においても非耐性株と比較して低下した。しかし、耐性株においてもイマチニブとアシミニブの併用による相乗的な細胞増殖抑制作用が得られた。
- 3) RNA-seq 解析により、がんの増殖に関連する *GRRP1*、*ESPN* および *NOXA1* の 3 遺伝子を同定した。*GRRP1* 発現は、イマチニブおよびアシミニブの曝露により増加し、両剤の併用によりさらに発現が増加する傾向が見られた。

以上の結果より、イマチニブとアシミニブの併用は CML に対する有効な治療法になる可能性がある。また、CML における新たな薬剤耐性の作用機序として *GRRP1* 発現を見出した。*GRRP1* は CML の薬剤耐性において重要な役割を果たしている可能性がある。本研究成果は、CML 治療における耐性メカニズムの解明に有用な知見であり、その臨床的意義は高く、学位授与に値すると判定した。