

論文内容要旨

報告番号	甲 先 第 428 号	氏 名	三浦晃敬
学位論文題目	選択的オーロラキナーゼA阻害剤TAS-119を用いた オーロラキナーゼA阻害剤の薬剤感受性マーカーの探索		
<p>内容要旨</p> <p>オーロラキナーゼAは、様々ながんで過剰発現している細胞周期に関わるキナーゼであり、有望な抗がん剤のターゲットと考えられている。本研究では、経口投与可能な新規のオーロラA阻害剤であるTAS-119の前臨床評価を行った。</p> <p>TAS-119は、リコンビナントオーロラAを用いた化合物活性測定試験において強い阻害効果を示し、IC₅₀値は1.04 nmol/Lであった。またTAS-119は、リコンビナントオーロラBを用いた化合物活性測定試験では、IC₅₀値は95 nmol/Lを示し、オーロラキナーゼBと比較して、オーロラAに選択的に強い阻害活性を示した。さらに、TAS-119はその他ヒトキナーゼに対してもオーロラAに選択的に強い阻害活性を示した。</p> <p>次に、TAS-119の細胞内オーロラA阻害について、HeLa細胞を用いて検討した。TAS-119処理において、細胞内オーロラAの阻害とM期の細胞周期マーカーであるヒストンH3のリン酸化の蓄積が観察された。TAS-119はオーロラAの阻害を介して、細胞周期をM期に遅滞させることが示唆され、一般的なオーロラAタンパク阻害による表現系と一致する結果が得られた。</p> <p>TAS-119の感受性マーカーの探索を行うために、240株のがん細胞株を用いた細胞株感受性試験を行った。TAS-119は、様々ながん細胞株の増殖を抑制したが、特にMYCファミリーの遺伝子増幅やCTNNB1の遺伝子変異を有するがん細胞株の増殖を強く抑制した。また、TAS-119は、MYC増幅を有するヒト肺がん細胞株やCTNNB1変異を有するヒト大腸がん細胞株の<i>in vivo</i>異種移植モデルにおいて、忍容性の高い用量で強い抗腫瘍活性を示した。</p> <p>次に、MYCNが増幅した神経芽細胞腫株を用いて、TAS-119処理によるMYCファミリー増幅株に対する増殖抑制効果の作用機序を探索した。TAS-119は、N-Myc分解を促し、N-Mycの下流の転写標的であるP53やCDK4などの発現誘導も阻害した。TAS-119はこの作用機序を介して、MYCN遺伝子増幅を有する細胞株の増殖抑制に寄与していることが示唆された。</p> <p>また、TAS-119はトロポミオシン受容体キナーゼ (TRK) A, TRKB, TRKCに対する阻害作用も有することから、TAS-119のNTRK融合によって、TRK経路が亢進した株を用いた検討を行った。TAS-119処理は、RIP-TRKA発現NIH3T3細胞において、TRKA阻害を介したERKやAKTのリン酸化の阻害や、PARPやCaspase3の開裂といった細胞死マーカーの誘導を示した。また、TAS-119処理は、RIP-TRKA発現NIH3T3細胞を用いた<i>in vivo</i>異種移植モデルにおいて、TRK経路の阻害を介した、腫瘍の強力な増殖抑制作用を示した。</p>			

本研究は、TAS-119の抗がん剤としての可能性を示すもので、特に、*MYC*ファミリー遺伝子増幅、*CTNNB1*遺伝子変異、*NTRK*融合を有するがんに対して、TAS-119の抗がん剤としての可能性が示された。