

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 先 第 428 号	氏 名	三浦 晃敬
審査委員	主査 松木 均 副査 中村 嘉利 副査 宇都 義浩		
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			
審査結果の要旨 <p> オーロラキナーゼ A は、様々な癌で過剰発現している細胞周期に関わるキナーゼであり、有望な癌治療薬のターゲットと考えられている。そこで本研究では、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。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、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 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。一方、TAS-119 には細胞内オーロラ 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。また、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癌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。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。TAS-119 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 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> <p> 以上本研究は、TAS-119 の 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新規抗がん剤としての可能性を提案したものであり、本論文は博士（工学）の学位授与に値するものと判定する。 </p>			