

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1594 号	氏名	今倉 健
審査委員	主査 安友康二 副査 滝沢宏光 副査 池田康将		


- 題目 A polo-like kinase inhibitor identified by computational repositioning attenuates pulmonary fibrosis
 (コンピュータ上でのドラッグ・リポジショニングにより同定した PLK 阻害薬は肺線維化を抑制する)
- 著者 Takeshi Imakura, Seidai Sato, Kazuya Koyama, Hirohisa Ogawa, Takahiro Niimura, Kojin Murakami, Yuya Yamashita, Keiko Haji, Nobuhito Naito, Kozo Kagawa, Hiroshi Kawano, Yoshito Zamami, Keisuke Ishizawa and Yasuhiko Nishioka
 2023 年 6 月 2 日発行 Respiratory Research に発表済
 Article number: Respiratory Research (2023) 24:148
 DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02446-x>
 (主任教授 西岡安彦)
- 要旨 特発性肺線維症は進行性の肺機能低下を特徴とする予後不良の指定難病であり、新規治療薬の開発は急務である。
 近年、大規模な遺伝子や薬剤のデータベースが一般に公開され、コンピュータ上でドラッグ・リポジショニングを行う *in silico* 解析が行われているが、肺線維症研究においては十分に活用されていない。
 そこで申請者らは *in silico* 解析を用いて肺線維症に対する新規治療薬探索を行い、得られた候補薬の有用性について生物学的実験による検証を行った。得られた知見は以下の通りである。
 1) *In silico* 解析の結果、polo-like kinase (PLK) 1/2 の阻害薬である BI2536 が肺線維症の新規治療薬候補として選出された。

- 2) ブレオマイシン (BLM) 誘発肺線維症モデルマウスに対する BI2536 の投与により、肺線維化は抑制されたが、マウスの生存率・体重は減少した。
- 3) マウス肺組織の解析により、PLK1 は主に筋線維芽細胞で、PLK2 は主に肺胞上皮細胞で、それぞれ発現が確認された。
- 4) BLM 誘発肺線維症モデルマウスに対する PLK1 選択的阻害剤である GSK461364 の投与は、マウスの生存率・体重を減少させることなく、肺線維化を抑制した。
- 5) PLK1/2 阻害薬投与は肺線維芽細胞と肺胞上皮細胞の両方の増殖を抑制したが、PLK1 選択的阻害薬投与は肺線維芽細胞の増殖のみを抑制した。
- 6) 線維化関連増殖因子は線維芽細胞において PLK1 発現を増加させ、肺胞上皮細胞では PLK2 発現を増加させた。

以上の結果から、PLK1 選択的阻害剤の肺線維症治療薬としての有用性が示唆された。また、新規治療薬探索法としての *in silico* 解析には、生物学的実験による検証が重要であることが示された。

本研究は、*in silico* 解析を用いた薬剤開発に重要な示唆を与えるとともに、PLK1 が肺線維症の新しい治療標的となることを示しており、今後の特発性肺線維症に対する創薬研究において臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。

最 終 試 験 報 告 書

報告番号	甲医第 1594号	氏 名	今倉 健
実施年月日	令和 5年 12月 22日		
試験方法 (該当を○で囲む)	<input checked="" type="radio"/> 口 頭 <input type="radio"/> 筆 答		
試験の結果の要旨			
<p>申請論文の内容について、公開で発表させた後、試問を行った。</p> <p>発表内容、発表態度はともに良好で、質問にも的確に答えた。</p> <p>よって、最終試験に合格と判定した。</p>			
決 定 (該当を○で囲む)			<input checked="" type="radio"/> 合 <input type="radio"/> 否
主査	氏 名	安友康二	
副査	氏 名	滝沢宏光	
副査	氏 名	池田康将	