

氏名	井上 政弥
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第327号
学位授与年月日	平成29年9月6日
審査委員	主査 教授 磯部 威
	副査 教授 和田孝一郎
	副査 教授 椎名 浩昭

### 論文審査の結果の要旨

悪性リンパ腫(リンパ腫)は化学療法によって治癒が期待できる腫瘍の一つではあるが、その化学療法は多剤併用療法が中心であり、高齢者などでは施行できない場合も多い。ベンダムスチンはリンパ腫の治療薬として単剤でも使用され、一部のリンパ腫では抗 CD20 抗体と併用で標準治療薬となっている重要な薬剤である。本研究では、リンパ腫に対する効果的な治療レジメンを開発するため複数の Bリンパ腫細胞を用い、ベンダムスチンと効果的な併用効果を示す薬物を探索した。その結果、Bリンパ腫細胞のアポトーシス誘導において、青梅エキス(MK615)が最も強力にベンダムスチンとの併用効果を示した。MK615の主要な抗腫瘍活性成分であるウルソール酸も同様にベンダムスチンとの併用効果を示した。ベンダムスチンは細胞の DNA 損傷を引き起こし、その DNA 損傷応答の結果、チェックポイントキナーゼ 1 および 2(Chk1 & Chk2)が活性化されるが、この活性化は MK615 により有意に抑制された。ウルソール酸も MK615 と同様に、この活性化を効果的に抑制した。これらの結果は MK615 による DNA 修復の抑制が、ベンダムスチンの抗腫瘍効果を高めていることを示すものである。また Chk1 および Chk2 を活性化するキナーゼは ATM/ATR であるが、ATM/ATR 阻害剤とベンダムスチンを併用しても、MK615 と同様に相乗的な効果を示した。細胞内の DNA 損傷( $\gamma$ H2AX)と DNA 修復(Rad51)の変動を観察し、MK615 がベンダムスチンによる DNA 損傷を促進し、かつ、DNA 修復を抑制することにより、ベンダムスチンによるアポトーシス誘導効果を増強していることを明らかにした。本研究は、悪性リンパ腫の治療において臨床応用可能な MK615 とベンダムスチンの併用療法の有用性を示した重要な研究であると評価し、研究内容は博士の学位授与に値すると判断した。