

氏 名	加藤 一郎
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第551号
学位授与年月日	令和2年3月18日
審 査 委 員	主査 教授 浦野 健
	副査 教授 竹谷 健
	副査 准教授 宮城 聡

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

mixed lineage leukemia (MLL) 遺伝子再構成を伴う急性白血病ばかりではなく、固形がんにおいても、核内タンパク質である menin と MLL との結合ががん化に重要であることが示唆されている。本研究では、固形がんの新たな治療法を開発する目的で、多くのヒトがん細胞株に対する menin-MLL 複合体形成阻害薬の抗腫瘍効果を検討した。その結果、

1) Menin-MLL複合体形成阻害剤は、ROS (reactive oxygen species、活性酸素種) 産生を介して、鉄依存性の新しい細胞死であるフェロトーシスを誘導することを明らかにした。

2) 10種類の抗腫瘍効果を有する薬剤から、Menin-MLL 複合体形成阻害剤の細胞死誘導を最も強力に促進するものとして、抗リウマチ薬である経口金製剤オーラノフィンを見出した。オーラノフィンによる促進効果を、トリプルネガティブ乳がんをはじめ、卵巣がん・膵がん・肺がんなど16種類のヒトがん細胞株中14種類(88%)で確認した。さらに、この細胞死がフェロトーシスであることを示した。

以上、固形がんに対する新たな治療法として、現在開発が進められている menin-MLL 複合体形成阻害薬と既存の抗リウマチ薬であるオーラノフィンの併用療法の可能性が示した基礎的および臨床的に極めて重要な研究で、学位授与に値すると判断した。