

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	渡邊 真理子
主 論 文 題 目： リンパ系悪性腫瘍における恒常的 NF- κ B シグナル伝達への阻害剤の応用				
(内容の要旨)				
<p>【背景】 いわゆる多剤化学療法は細胞の基本増殖機構—DNA 合成や細胞分裂機構を標的とするため、腫瘍細胞、正常細胞双方に作用し、腫瘍細胞の感受性が低い場合、これが治療上の限界となる。一方、分子標的療法は腫瘍細胞の分子基盤を明らかにし、増殖を支えるシグナルを狙いうちにするもので、より腫瘍特異性を高めた治療法である。我々は APL、CML の予後が分子標的療法により大きく改善することを経験した。このように分子標的療法は多剤化学療法で難治であった腫瘍の予後を大きく変える可能性をもっていると考えられます。NF-κB が癌化や癌細胞の増殖、生存に重要な働きをしていることが明らかになっており、NF-κB は重要な分子標的の一つとして考えられている。</p> <p>【目的】 抗リウマチ薬として開発途上にあつた新規 NF-κB 阻害剤 DHMEQ を用い、恒常的 NF-κB 活性化が認められる血液系悪性腫瘍 (多発性骨髄腫; MM、成人 T 細胞性白血病/リンパ腫 ATL、慢性リンパ性白血病; CLL)、Hodgkin リンパ腫 HL) に対する NF-κB 活性化阻害作用、細胞増殖抑制効果、アポトーシス誘導効果とその作用機序などを調べ、DHMEQ による血液系悪性腫瘍の治療と化学予防の基礎的検討を行った。</p> <p>【結果】 DHMEQ は MM、ATL、CLL、HL の NF-κB の血液系悪性腫瘍にみられる特徴的な NF-κB の恒常的活性化を阻害することが明らかとなった。DHMEQ による NF-κB の恒常的活性化は 1-2 時間ではほぼ完全に抑制された。DHMEQ は MM、ATL、CLL、HL の細胞増殖を抑制し、その細胞増殖抑制効果は DHMEQ 処理の濃度および時間に依存した。DHMEQ によるアポトーシスは、膜系およびミトコンドリア系カスパーゼの活性化により誘導され、抗アポトーシス分子として機能する c-FLIP や Bcl-xL などの発現抑制を伴った。DHMEQ は cyclin D1、cyclin D2 の発現を抑制し G0/G1 phase の蓄積を起こした。HTLV-1 キャリア末梢血感染細胞においてすでに NF-κB の恒常的活性化が認められ、DHMEQ 処理により HTLV-1 キャリア末梢血のウイルスロードが減少した。DHMEQ は従来の化学療法剤であるトポイソメラーゼ阻害剤の抗腫瘍効果を誘導性 NF-κB の阻害を介して増強した。DHMEQ は正常末梢血単核球の NF-κB の恒常的活性化に対しては抑制、アポトーシス誘導とも明らかではなかった。マウスによる in vivo モデルの実験結果でも、DHMEQ の腫瘍細胞増殖抑制効果を発揮する投与量でのマウスに対する毒性は明らかではなかった。</p> <p>【考察】 MM、ATL、CLL、HL における恒常的 NF-κB 活性化は DHMEQ の分子標的であること。これらの細胞に対するアポトーシスには NF-κB 下流にある c-FLIP や Bcl-xL などの抗アポトーシス分子群の発現抑制による膜系およびミトコンドリア系カスパーゼの活性化および cyclin D1、cyclin D2 の発現抑制による細胞周期の G0/G1 での停止が関与していると考えられた。DHMEQ による従来の化学療法剤であるトポイソメラーゼ阻害剤の抗腫瘍効果の増強は、誘導性 NF-κB 活性化が DHMEQ の分子標的であること、DHMEQ が誘導性 NF-κB 活性化阻害により従来の化学療法の有効性を高めたり、化学療法耐性の克服に寄与しうると考えられた。さらに DHMEQ 処理による HTLV-1 キャリア末梢血のウイルスロードの減少は、HTLV-1 キャリアからの ATL 発症予防への DHMEQ の有用性を示唆するものと考えられた。</p>				