

論文審査の結果の要旨

氏名：松 本 高 広

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：ユーイング肉腫ファミリー腫瘍における新規治療薬の開発研究

審査委員：（主査）教授 鈴木 孝

（副査）教授 伊藤 芳久

教授 小野 真一

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（Ewing's sarcoma family tumor; ESFT）は骨軟部組織原発の悪性腫瘍である。転移症例や再発症例は極めて予後が不良である。従って、ESFT に対して新規抗悪性腫瘍薬の開発が望まれている。一方、ヘッジホッグ（Hh）シグナル経路は、哺乳類の胎生期における臓器の形成、細胞の分化など、組織の形態形成や分化に関与している。この経路は、patched（PTCH）にリガンドである Hh タンパク質が結合することにより、smoothend（SMO）が PTCH の抑制から解除されることから開始される。SMO は下流の転写調節因子である glioma-associated oncogene（GLI）を活性化し、活性型 GLI は核内に移行して細胞の増殖や細胞周期に関与する *GLI1*, *MYCN*, *cyclin D* などの遺伝子の転写活性を促進する。また、GLI 阻害薬により細胞増殖抑制効果があることはわかっているが、その詳しい作用機序は明らかになっていない。そこで、ESFT に対する GLI 阻害薬（GANT61）の作用機序を明らかにし、ESFT の新たな治療薬開発の基盤を作ることを目的に研究を行った。

本研究により、以下のことが明らかとなった。

1. GANT61 は *EWS-FLI* 融合遺伝子を持ち、神経芽腫様の小円形細胞で脳を発生起源とする ESFT 細胞培養株に対して強い細胞傷害活性を示した。特に ESFT 細胞培養株の 1 つである SK-N-LO に対して最も強い細胞傷害活性が認められた。
2. GANT61 は、SK-N-LO 細胞培養株に対してアポトーシスによる細胞死を誘導した。また、抗アポトーシス関連タンパク質の survivin 発現量の低下を示したが、caspase 3, 7, Bcl-2 発現量の変化がないことから、この細胞死には caspase 非依存的な経路でアポトーシスが起きていることが示唆された。
3. GANT61 は GLI2 阻害作用により p21 の発現が亢進し、cyclin A の発現が阻害されて、claspin の発現低下や切断型 PARP (cleaved-PARP) の発現増加を伴った結果、細胞周期が G₁ から S 期へ移行及び DNA の修復が阻害されて、不可逆的な細胞周期停止が起こって、アポトーシス誘導に至ることが考えられた。

以上のことから、GANT61 に代表される GLI 阻害薬は、ESFT の新規治療薬開発のための重要な化合物となり得ることがわかった。

よって本論文は、博士（薬学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成26年1月16日