

論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

①・乙	氏名	加藤 一朗
学位論文名	Menin-MLL Inhibitors Induce Ferroptosis and Enhance the Anti-Proliferative Activity of Auranofin in Several Types of Cancer Cells	
学位論文審査委員	主査	浦野 健
	副査	竹谷 健
	副査	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。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は、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を導き出した。基礎的および臨床的に極めて重要な研究で、関連知識も豊富であり、質疑応答も的確で学位授与に値すると判断した。(主査：浦野 健)

申請者は、女性の難治性腫瘍に対する治療開発を目的として、menin-MLL 複合体形成阻害薬を用いることで卵巣がんだけでなく膵がんや肺がんの細胞株がフェロトーシスを起こすことを明らかにした。また、現在、臨床で使用されているオーラノフィンとの併用でその効果が増強することも証明した。本研究は臨床につながる極めて重要な研究であり、周辺領域の知識も豊富であるため、学位授与に値すると判断した。(副査：竹谷 健)

申請者は、menin-MLL 複合体形成阻害薬が予後不良の固形腫瘍に対して、著しい増殖抑制効果を示すことを見出した。さらに、抗腫瘍効果の分子機構の解明を行い、阻害剤がフェロトーシスを誘導することを明らかにした。臨床現場に直結し得る結果であり、学位授与に相応しい研究であると判断した。(副査：宮城 聡)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。