

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 金 田 大 介

主論文 1 編

The histone deacetylase inhibitor OBP-801 has in vitro/in vivo anti-neuroblastoma activity.

Pediatrics International 64 (1): e15159, 2022

審 査 結 果 の 要 旨

神経芽腫は小児固形がんの中で、脳腫瘍に次ぐ頻度の高い小児がんである。MYCN増幅などの予後不良因子を持った高リスクの神経芽腫は集学的治療をもってしても未だ予後不良であり、新たな治療薬の開発が求められている。ヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase: HDAC) は、がんに対する分子標的治療薬の開発ターゲットになっており、神経芽腫においても、既存の HDAC 阻害剤での増殖の抑制や分化の誘導の報告が散見される。申請者は、新規 HDAC 阻害剤 OBP-801 の抗腫瘍効果、その基礎メカニズム、神経芽腫治療薬としての可能性を検討した。

申請者は、OBP-801 の 5 つのヒト神経芽腫細胞株に対する細胞増殖、細胞周期状態、タンパク質発現パターン、アポトーシスを調べた。さらに、OBP-801 の抗腫瘍活性を担癌マウスモデルで検討した。投与効果曲線解析の結果、平均半数阻害濃度値 (IC₅₀) は、 $2.1 \pm 0.6 \sim 12.3 \pm 3.9$ nM であった。OBP-801 はすべての細胞株で細胞増殖と成長を阻害した。細胞周期解析では、OBP-801 処理により G2/M 期停止とアポトーシスを誘導した。タンパク質発現解析では、OBP-801 はヒト神経芽腫細胞においてヒストン H4 およびアセチル化ヒストン H4 を誘導し、HDAC 阻害剤として働くことが示された。また、OBP-801 処理後、濃度依存的に p21 (CDKN1A) を誘導し、細胞周期関連タンパク質では、有糸分裂のマーカーである phospho-histone H3 が、アポトーシス関連蛋白では、cleaved caspase-3 がそれぞれ濃度依存的に増加した。マウス異種移植モデルにおいて、OBP-801 を投与したマウスは、30 日目に有意な腫瘍増殖の抑制を示した。対照群のマウスと比較して、投与群のマウスは投与中に一時的に体重が減少したがその後回復した。投与群マウスの腫瘍は縮小したが、5 例中 2 例で投与終了後に再び腫瘍サイズが大きくなった。OBP-801 で治療して縮小した腫瘍は、病理学的壊死を示した。治療後に再増大した腫瘍において、シナプトフィジンの発現が対照群より強く、神経突起の増加を誘導することを示したが、分化療法の有効性を証明するには至らなかった。

以上が本論文の要旨であるが、新規 HDAC 阻害剤 OBP-801 は神経芽腫細胞に対して、Mitotic catastrophe (分裂期崩壊) を介して細胞周期停止とアポトーシスを誘導し抗腫瘍効果をもたらした、マウス異種移植モデルにおいて、神経芽腫細胞の増殖を抑制したことから、OBP-801 が神経芽腫患者に対する副作用の少ない有望な治療薬であることを示し医学上価値ある研究と認める。

令和 5 年 3 月 16 日

審査委員 教授 伊 東 恭 子 ㊞

審査委員 教授 小 野 滋 ㊞

審査委員 教授 奥 田 司 ㊞