

氏名	榎原 佳奈枝
授与した学位	博士
専攻分野の名称	保健学
学位授与番号	博甲第6076号
学位授与の日付	令和元年 9月25日
学位授与の要件	保健学研究科 保健学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	Binimetinib, a novel MEK1/2 inhibitor, exerts anti-leukemic effects under inactive status of PI3Kinase/Akt pathway (新規 MEK1/2 阻害剤、ビニメチニブは PI3 キナーゼ Akt 経路の不活性状態下で抗白血病効果を発揮する)
論文審査委員	教授 佐藤康晴 教授 横田憲治 教授 柴倉美砂子

学位論文内容の要旨

新規MEK1/2阻害剤であるビニメチニブは、N-RAS変異を伴う悪性黒色腫の治療薬として用いられている。今回われわれは、この薬剤が造血器腫瘍に対しても抗腫瘍効果を示すかどうかを調べるために、10種のヒト白血病細胞株を用いて実験を行った。その結果、N-RAS変異を有する5種の細胞株のうち3株、N-RAS変異を有さない5種の細胞株のうち1株においてビニメチニブによる増殖抑制が認められた。この抗腫瘍効果は主にG1細胞周期停止の誘導によるものであった。さらに、MAPキナーゼ/ERKおよびPI3キナーゼ/Akt経路のリン酸化状態を調べたところ、ビニメチニブ耐性株は感受性株と比較してAktのリン酸化状態が強い傾向にあった。したがって、ビニメチニブの抗腫瘍効果はN-RAS変異の有無ではなく、むしろAktリン酸化状態によって左右されると考えられ、このリン酸化状態がビニメチニブの造血器腫瘍に対する治療効果を予測するバイオマーカーとして役立ち得ると期待される。

International Journal of Hematology (掲載予定)

キーワード：骨髄異形成症候群、N-RAS 変異、G1 細胞周期停止、Akt リン酸化

論文審査結果の要旨

新規MEK1/2阻害剤であるビニメチニブは悪性黒色腫の分子標的薬として開発されたが、これが造血器悪性腫瘍に応用できるか否か、10種類の人白血病株を用いて検討を行っている。その結果、N-RAS変異を有する細胞株の3/5例、変異を有しない細胞株の1/5例に抗腫瘍効果を見出した。さらにビニメチニブの抗腫瘍効果は*N-RAS*変異の有無ではなく、Aktリン酸化状態に左右されることを見出した。

本研究成果は博士（保健学）の授与に十分該当する判断した。