



Title	A research on the drug discovery of tyrosine kinase inhibitors in hematological malignancies with animal model constructions
Author(s)	中舎, 洋平
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/50552">https://doi.org/10.18910/50552</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名 （ 中 舎 洋 平 ）	
論文題名	A research on the drug discovery of tyrosine kinase inhibitors in hematological malignancies with animal model constructions (血液がんモデル動物構築とチロシンキナーゼ阻害剤創薬に対する応用)
論文内容の要旨	
<p>チロシンキナーゼは遺伝子変異により異常に活性化されると細胞のがん化を引き起こすため、がん治療のターゲット分子として注目されている。多くの研究者や企業により様々なチロシンキナーゼ阻害剤が作り出されてきたが、未だ一部のがんに対する少数の阻害剤しか実用化されていない。</p> <p>本研究の目的は、がん治療薬としての選択的チロシンキナーゼ阻害剤を開発する試みの中で、適切な病態モデル動物の構築および評価を実施することで、有望な化合物を選出する確率を高めることである。そのために、①病態モデルマウスの構築（Ba/F3移植モデル、骨髄移植モデル、Tgモデル）を行い、これらのマウスを用いて、②薬剤耐性の慢性骨髄性白血病（CML）治療薬としてのBCR-ABL/LYNキナーゼ阻害剤探索研究、③慢性骨髄増殖性腫瘍（MPN）治療薬としてのJAK2キナーゼ阻害剤探索研究、への適用を行った。</p> <p>①薬剤耐性CMLの原因遺伝子である変異型BCR-ABLをレトロウイルスを用いて導入したBa/F3細胞株を作製し、免疫不全マウスに移植することで、薬剤耐性CMLの病態モデル動物を構築した（Ba/F3移植モデル）。また、MPNの原因遺伝子である変異型JAK2をレトロウイルスで導入したドナー骨髄細胞をレシピエントに移植するモデルマウスを構築した（骨髄移植モデル）。さらに変異型JAK2を発現させたトランスジェニックマウスをMPNモデル動物として採択した（Tgモデル）。②変異型BCR-ABL阻害作用とLYNキナーゼへの選択性を指標に化合物探索を実施し、NS-187を見出した。Ba/F3移植モデルにおけるNS-187の投与試験を行い、生存延長作用を証明した。③JAK2キナーゼ選択性等を指標に化合物探索を行い、NS-018を見出した。骨髄移植モデルとTgモデルマウスでのNS-018の投与試験を実施し、病態改善作用と副作用（血球減少）低減の両立を証明した。</p> <p>本研究では、2つの血液がんにおいて、従来の動物モデルでは再現できなかった患者病態を正確に反映する動物モデルを構築した。それらのモデルを用いて多面的にチロシンキナーゼ阻害剤のスクリーニングを進めた結果、有望な化合物の選出確率を高めることができた。選出されたNS-187、NS-018はそれぞれCMLおよびMPN治療薬としての臨床試験が進行中である。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 （ 中舎洋平 ）			
論文審査担当者	(職)		
	氏 名		
	主 査	教 授	三宅 淳
	副 査	教 授	荒木 勉
	副 査	教 授	田谷正仁
	副 査	教 授	山本亘彦（生命機能研究科）

論文審査の結果の要旨

チロシンキナーゼは遺伝子変異により異常に活性化されると細胞のがん化を引き起こすため、がん治療のターゲット分子として注目されている。多くの研究者や企業により様々なチロシンキナーゼ阻害剤が作り出されてきたが、未だ一部のがんに対する少数の阻害剤しか実用化されていない。

本研究においては、がん治療薬としての選択的チロシンキナーゼ阻害剤を開発する試みの中で、適切な病態モデル動物の構築および評価を実施することで、有望な化合物を選出する確率を高めることを目指した。①病態モデルマウスの構築（Ba/F3移植モデル、骨髄移植モデル、Tgモデル）を行い、②薬剤耐性の慢性骨髄性白血病（CML）治療薬としてのBCR-ABL/LYNキナーゼ阻害剤探索研究、③慢性骨髄増殖性腫瘍（MPN）治療薬としてのJAK2キナーゼ阻害剤探索研究、への適用を検討した。

その結果、2つの血液がんにおいて、従来の動物モデルでは再現できなかった患者病態を正確に反映する動物モデルを構築した。それらのモデルを用いて多面的にチロシンキナーゼ阻害剤のスクリーニングを進めた結果、有望な化合物の選出確率を高めることができた。選出されたNS-187、NS-018はそれぞれCMLおよびMPN治療薬としての臨床試験が進行中である。

発表に対して主査副査との間で質疑応答が行われた。質問に対する回答を含め、当該研究論文は、科学研究として高い質の実験を実施し、高度レベルでまとめられたものと判断されたことから、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。