



Autophagy is required for cell survival under
L-asparaginase-induced metabolic stress in acute
lymphoblastic leukemia cells

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-06-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高橋, 寛吉 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3200

論文審査の結果の要旨

L-asparaginase (L-asp) は急性リンパ性白血病 (ALL) に対し有効な薬剤の一つであり、アスパラギンをアスパラギン酸とアンモニアに分解する酵素である。耐性の詳細な機序については未だ不明である。飢餓時にはオートファジーが活性化してアミノ酸の供給源となり、細胞生存に寄与することが知られている。申請者のグループは、オートファジーが L-asp の耐性機序に関与しているとの仮説の下、オートファジー阻害薬の併用による L-asp の作用増強効果を確認するための研究を行った。

ALL 細胞では、L-asp により解糖系、TCA サイクル/酸化的リン酸化の代謝経路がいずれも抑制されていた。また、L-asp 投与時にはオートファジー活性が亢進していた。オートファジー阻害薬クロロキン (CQ) と L-asp を併用すると相乗効果によりアポトーシスを介した細胞死が誘導された。L-asp 耐性株でも L-asp と CQ の併用効果は確認された。L-asp とオートファジー阻害薬の併用療法では、活性酸素-DNA ダメージ-p53 フィードバック経路が働き、最終的に p53 を介したアポトーシス細胞死が誘導されることが ALL 細胞株および臨床検体による検討で示された。

以上の結果から、L-asp に対する薬剤耐性の克服にオートファジー阻害剤の併用が有効である可能性が示され、臨床試験が計画されている。またその効果は、p53 の状態に依存していることが示唆された。基礎研究の結果に基づき、新たな治療法、診断法につながる橋渡し研究である点を、審査委員会では高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 山田 康秀

副査 梶村 春彦

副査 中村 和正