九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Central role of the mTORC1 pathway in glucocorticoid activity against B-ALL cells

今永, 博

https://hdl.handle.net/2324/7362170

出版情報：Kyushu University, 2024, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：© 2024 by The American Society of Hematology.

KYUSHU UNIVERSITY

（別紙様式２）

氏　　名	今永　博
論　文　名	Central role of the mTORC1 pathway in glucocorticoid activity against B-ALL cells （B前駆細胞急性リンパ性白血病細胞に対するグルココルチコイドの作用におけるmTORC1経路の中心的役割）
論文調査委員	主　査　九州大学　教授　國﨑　祐哉 副　査　九州大学生体防御医学研究所　教授　馬場　義裕 副　査　九州大学　教授　新井　文用

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

急性リンパ性白血病(ALL)は小児や若年成人に発症する血液悪性腫瘍である。ALLの治療では、グルココルチコイド(GC)が必須の薬剤として用いられており、GCに対する感受性が患者の予後を大きく左右する。しかしながら、GCによる細胞死誘導の分子機構は未だ不明な点が多く残されている。本研究では、ゲノムワイドCRISPR/Cas9スクリーニングにより、mTORC1シグナル伝達経路がALL細胞におけるGC誘導性細胞死に中心的な役割を果たすことを見出した。

更に、GC処理によりmTORC1シグナルが転写レベルで抑制されることで、その下流の翻訳抑制とオートファジーの亢進を介して細胞死が誘導されることが明らかとなった。一方、mTORC1シグナルを活性化させるとGC抵抗性が生じた。実際、GATOR1やTSCなどのmTORC1シグナル阻害複合体をノックアウトすると、ALL細胞のGC感受性が大幅に低下した。

さらに、GCレセプター(GR)のDNA結合能が必須であり、RNA-seqの解析により、GC処理によりmTORC1シグナルを抑制する遺伝子群(DDIT4、TSC22D3、SOCS1/2など)が転写レベルで誘導されることが明らかとなった。これらの結果から、ALLにおけるGC感受性はmTORC1の活性化状況に大きく依存しており、GC抵抗性の一因が解明された。

mTORC1選択的阻害剤RMC-5552を用いた実験で、GCとの併用によりALL細胞に対する細胞死誘導効果が増強されることが確認され、この併用治療が、GC抵抗性ALLの治療戦略となる可能性も示された。これらの知見は、GC抵抗性克服に向けた新規治療法開発につながることが期待される。

以上の成績は血液悪性腫瘍の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。

なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。