

Aromatase is a novel neosubstrate of cereblon responsible for immunomodulatory drug-induced thrombocytopenia

栃木, 太郎

<https://hdl.handle.net/2324/7363923>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 論文博士
バージョン :

権利関係 : This research was originally published in Blood. Taro Tochigi, Toshihiro Miyamoto, Kiwamu Hatakeyama, Teppei Sakoda, Daisuke Ishihara, Hidetoshi Irifune, Takahiro Shima, Koji Kato, Takahiro Maeda, Takumi Ito, Hiroshi Handa, Koichi Akashi, Yoshikane Kikushige. Aromatase is a novel neosubstrate of cereblon responsible for immunomodulatory drug-induced thrombocytopenia. Blood. 2020;vol.135(24):2146-2158. © 2020 by The American Society of Hematology



(別紙様式 2)

氏 名	栃木 太郎
論 文 名	Aromatase is a novel neosubstrate of cereblon responsible for immunomodulatory drug-induced thrombocytopenia (IMiDs 誘導性血小板減少の機序解明: Neosubstrate としての aromatase の 同定)
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 新井 文用 副 査 九州大学 教授 國崎 祐哉 副 査 九州大学 教授 加藤 聖子

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

免疫調節薬 (IMiDs) は多発性骨髄腫や5番染色体長腕の単独欠失を伴う骨髄異形成症候群の治療に重要な薬剤である。IMiDsはE3ユビキチンリガーゼ複合体の基質受容体であるセレブロンに結合することで、本来の基質ではない蛋白 (neosubstrate) (例: IKZF1, CK1 α) をこの複合体に動員してプロテアソームにて分解し、多彩な薬理作用を発揮する。従ってIMiDsの薬理作用を理解する上で特定のneosubstrateを同定することが重要である。臨床的にIMiDsはしばしば休薬を必要とする血小板減少を誘発することが問題であり、申請者らはその機序の解明を試みた。

巨核球は造血幹細胞/前駆細胞から分化・成熟した後に胞体突起を伸展し、血小板を放出する。これらの過程が破綻すると、血小板産生能が低下する。申請者らは、IMiDsはヒト巨核球の数や成熟に影響しないが、胞体突起形成を強力に抑制し、最終的な血小板産生を阻害することを見出した。網羅的遺伝子発現解析にて、これらの巨核球で胞体突起形成に必要なエストロゲンシグナル下流遺伝子発現が減弱していることを見出した。胞体突起形成は培地へのエストロゲン添加で完全に回復したことから、IMiDsはエストロゲンの合成障害を生じると考え、neosubstrateとしてエストロゲン合成の最終段階を担うアロマターゼに着目して検証した。IMiDsはアロマターゼをセレブロンへ動員し、プロテアソーム依存性の分解を誘導した。さらにIMiDsで治療されている骨髄腫患者の骨髄細胞および巨核球におけるアロマターゼは、IMiDs投与を受けていない症例と比べ著明に減少していた。以上よりアロマターゼはセレブロンのneosubstrateであり、その分解がIMiDsによる血小板減少の原因であることが考えられた。

本研究の結果から、アロマターゼの分解を誘導しないIMiDsの開発により、血小板減少の副作用を回避できる可能性が期待される。一方IMiDsによるアロマターゼ分解誘導効果が示されたことで、閉経後乳がんへの治療応用も期待される。

以上の成績はこの方面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およ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。