

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	固形悪性腫瘍に対する新規 YAP1-TEAD シグナル阻害剤の創製
Title(English)	
著者(和文)	壁谷 亜弓
Author(English)	Ayumi Kabeya
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11804号, 授与年月日:2022年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:八波 利恵,福居 俊昭,蒲池 利章,平沢 敬,小倉 俊一郎,中村 聡
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11804号, Conferred date:2022/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名		壁谷 亜弓	
論文審査 審査員		氏 名		職 名		氏 名	職 名
	主査	八波 利恵		准教授	審査員	小倉 俊一郎	准教授
	審査員	福居 俊昭		教授		中村 聡	学外審査員
		蒲池 利章		教授			
		平沢 敬		准教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「固形悪性腫瘍に対する新規 YAP1-TEAD シグナル阻害剤の創製」と題し、5 章より構成されている。

第 1 章「序論」では、本研究において着目した Hippo シグナル経路について概説し、がんにおける異常やこの経路の下流で働く YAP1-TEAD 転写複合体を標的とした薬剤開発についてまとめている。また、適応疾患として選定した悪性胸膜中皮腫についても概要をまとめ、本研究の目的と意義について述べている。

第 2 章「ランダムスクリーニングによる新規 YAP1-TEAD シグナル阻害薬の取得」では、新規 YAP1-TEAD シグナル阻害剤の取得のために実施したランダムスクリーニングについてまとめている。スクリーニングの結果、YAP1-TEAD 転写複合体に直接作用する可能性の高い化合物をリアルヒット化合物として取得している。さらに、このリアルヒット化合物を起点とした誘導体展開により、強い活性と高い選択性を有する新規 YAP1-TEAD シグナル阻害剤として K-975 の創製に成功している。

第 3 章「K-975 の作用機序解析とヒト悪性胸膜中皮腫細胞株における薬効薬理評価 (in vitro)」では、前章で創製した K-975 について、その作用機序解析と in vitro における薬効薬理評価を実施している。作用機序解析としては、K-975 が共有結合するターゲットタンパク質候補として転写因子 TEAD が見出されたため、TEAD1-YAP1/TAZ binding domain (YBD) と K-975 を用いた X 線共結晶構造解析を試みている。その結果、K-975 が TEAD1-YBD 内のシステイン残基に共有結合していることを明らかにしている。さらに、K-975 は細胞内でも YAP1 と TEAD1/4 のタンパク質間相互作用を強く阻害することも確認している。また、in vitro における薬効薬理評価では、ヒト悪性胸膜中皮腫細胞株を用いた YAP1-TEAD 下流シグナル解析および増殖阻害活性評価を実施している。その結果、K-975 が確かに YAP1-TEAD シグナルを阻害していること、複数の悪性胸膜中皮腫細胞株に対して強い増殖阻害活性を示すことを見出している。特に、K-975 は Hippo 経路の上流分子である NF2 を発現していない細胞株に対して、より強い増殖阻害活性を示すことも明らかにしている。以上の結果より、K-975 が TEAD に共有結合することで YAP1 とのタンパク質間相互作用を阻害可能なユニークな低分子化合物であり、YAP1-TEAD シグナル阻害が悪性胸膜中皮腫の増殖抑制につながる可能性が示唆されたと考察している。

第 4 章「ヒト悪性胸膜中皮腫細胞移植マウスにおける K-975 の薬効薬理評価 (in vivo)」では、新規 YAP1-TEAD シグナル阻害剤である K-975 の in vivo における抗腫瘍効果および延命効果の検討を実施している。また、より強い薬効発揮を達成可能な併用薬探索も行っている。まず、K-975 の抗腫瘍効果の評価では、ヒト悪性胸膜中皮腫細胞株である NCI-H226、MSTO-211H の皮下移植マウスにおける抗腫瘍効果をそれぞれ検討している。その結果、腫瘍中 YAP1-TEAD 下流シグナル阻害に基づく強い腫瘍増殖抑制作用を両モデルで確認できている。また、K-975 による抗腫瘍効果により得られる延命効果について、NCI-H226 の同所移植マウスを用いて評価した結果、K-975 単剤では中皮腫標準療法（Pemetrexed, Cisplatin 併用）と同等以上の延命効果が認められ、K-975 と中皮腫標準療法との併用ではさらに高い延命効果が得られることを明らかにしている。さらに、腫瘍退縮を誘導可能な併用薬候補として CDK4/6 阻害薬である palbociclib を選定し、その併用効果を NCI-H226 皮下移植マウスにて検討している。その結果、2 剤の併用により、それぞれの単剤での薬効を上回る強力な抗腫瘍効果が認められることを見出している。以上の結果より、本研究で創製した新規 YAP1-TEAD シグナル阻害剤 K-975 は、悪性胸膜中皮腫に対して単剤または併用により、高い治療効果をもたらす画期的な薬剤になりうる可能性が示唆されたと考察している。

第 5 章「総括」では、本論文を総括し、今後の展望について述べている。

以上を要するに、本論文はランダムスクリーニングにより得られたヒット化合物を起点とした誘導体展開により、TEAD に共有結合可能な新規 YAP1-TEAD シグナル阻害剤を創製し、この作用機序が悪性胸膜中皮腫に対して高い治療効果を発揮しうることを明らかにしたものであり、工学的ならびに工業上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として、十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。