


論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

| | | | |
|----------|---|--------|---|
| ①・乙 | 氏名 | 池尻 文良 | |
| 学位論文名 | Cotylenin A and Tyrosine Kinase Inhibitors Synergistically Inhibit The Growth of Chronic Myeloid Leukemia Cells | | |
| 学位論文審査委員 | 主査 | 竹谷 健 |  |
| | 副査 | 丸山 理留敬 | |
| | 副査 | 熊倉 俊一 | |

論文審査の結果の要旨

慢性骨髄性白血病 (CML) は、*BCR-ABL*融合遺伝子の形成により発症する疾患であり、そこを標的としたチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) は患者の生存期間を改善した。一方で治療の中断により、多くの患者が再発を来す。これには幹細胞の性質を有し、TKIに耐性を示すCML幹細胞が関与し、TKI治療だけでは完治は困難とされている。しかし、p53およびc-MycがCML幹細胞の生存に寄与すると報告され、両者を標的とした治療がCML幹細胞を選択的に排除する可能性が示唆された。また、急性骨髄性白血病において分化誘導剤はc-Mycを抑制し、p53の標的遺伝子であるp21を誘導するため、申請者は分化誘導剤がCML治療に有効と考え、1) CML細胞株を用いた分化誘導剤によるCML幹細胞の分化とCML細胞の増殖抑制、2) TKIと分化誘導剤の相乗効果、3) 患者検体を用いた検討を実施した。分化誘導剤のなかで、植物成長調節因子であるコチレニンA (CN-A) が最も自己再生能を阻害し、増殖を抑制した。その効果は患者検体でも確認され、TKIとの併用により相乗的に増殖を抑制した。CN-Aは分化した骨髄単球細胞の表面抗原であるCD38の発現を誘導し、c-Myc発現を短時間で抑制、p21発現を促進した。以上の結果より、CN-AがCML幹細胞の排除を促進する可能性があることを示した。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者は、CML治療の現在の課題であるCML幹細胞を排除するために、TKIに加えて分化誘導剤であるCN-Aを用いることでCML細胞株および患者検体で自己複製能や増殖能を抑えるだけでなく、p53とc-Mycが関与する分子メカニズムも明らかにした。本研究は臨床的に極めて重要な研究であり、周辺領域の知識も豊富であり学位授与に値すると判断した。(主査：竹谷健)

申請者はCML治療に用いられるTKIとともに分化誘導剤であるCN-Aを用いることで、CML患者の予後が改善される可能性があることを見出し、その分子メカニズムに関しても検討を加えた。今後のCML治療を考える上で重要な研究結果であり、審査に当たっての質疑応答も的確で周辺知識も豊富であったため、学位授与に値すると判断した。(副査：丸山理留敬)

申請者は、CML細胞の増殖がTKIとCN-Aの併用により顕著に抑制され、その抑制効果は、c-Mycの発現低下とp21の発現増強と関連することを明らかにした。CMLの治療戦略の確立に寄与する研究であり、また、関連領域の学識、考察力も充分であることより、学位授与に値すると判断した。

(副査：熊倉俊一)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。