

論文の内容の要旨

氏名：入山規良

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：急性前骨髄性白血病細胞株 HT93A において G-CSF の併用は ATRA 及び亜ヒ酸の分化誘導と亜ヒ酸の細胞内取り込みを増強させる

近年、急性骨髄性白血病の中の一病型である急性前骨髄性白血病(acute promyelocytic leukemia; APL)は、全トランスレチノイン酸 (all-*trans* retinoic acid; ATRA) や亜ヒ酸 (arsenic trioxide; ATO) の臨床応用により、治療成績の向上が著しい。APL に特異的に有効である ATRA や ATO の作用メカニズムの解明は、代表的な APL 細胞株である NB4 が主に用いられているが、治療反応性の違いを研究する上で基礎研究に応用できる他の細胞株が殆ど無いことが問題である。この研究では岸らによって樹立された HT93A を用い、HT93A が ATRA のみならず ATO で分化が誘導されることを初めて示し、かつ顆粒球刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor; G-CSF)を加えた場合の分化誘導の増強と ATO の取り込みの増加を明らかにした。代表的な APL 細胞株である NB4 は ATRA に対して感受性を有するが ATRA 耐性の患者から樹立された細胞である。対して HT93A は ATRA の曝露を受けていない患者から樹立された唯一の APL 細胞株である。HT93A においては CD11b、CD11c、及び CD15 の発現が分化マーカーとして有用であった。また、NB4 には発現していない CD34 や CD56 を発現しており、分化誘導により CD34 発現が低下するという表面抗原の変化を示した。HT93A は ATO による分化誘導の作用メカニズムを研究する上で NB4 と対比させて考えることが可能な唯一の細胞株であることが示され、今後、基礎研究において APL の発症メカニズムや薬剤の作用をより深く理解するために重要な位置づけとなることが期待される。

また、この研究においては NB4 と HT93A を用い、ATO のトランスポーターである aquaporin 9(AQP9) の発現強度が NB4 と HT93A で大きく異なり、患者 APL 細胞間でも異なることをはじめて示した。さらに、患者 APL 細胞における ATO の感受性が、AQP9 発現強度と関連し、AQP9 発現強度が ATO の感受性に関連する因子であることを示した。加えて、患者 APL 細胞における AQP9 の発現強度が、APL 患者における ATO 治療の感受性に関連することがこの研究ではじめて示された。この研究で用いられたフローサイトメトリー法における AQP9 発現の評価はすみやかに臨床応用が可能であるため、ATO 治療における臨床研究に容易に導入可能である。結論として、この研究は、APL における将来の基礎研究の幅を拡張するにとどまらず、新しい併用療法や AQP9 のバイオマーカーとしての臨床研究の可能性を明らかにした。