

## 論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主査） 教授 榎島 誠  
（副査） 教授 石原 寿光 教授 羅 智 靖  
教授 浅井 聡

急性骨髄性白血病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、治療成績が向上している。しかし、再発・治療抵抗性の予後不良の症例も存在する。APL の基礎研究においては、化学療法及び ATRA 治療後に再発した APL 患者から樹立された NB4 細胞が主に利用されている。本研究では、APL の治療成績の向上を目的として、ATRA 未使用で化学療法後再発の APL 患者から樹立された HT93A 細胞を用いて、ATRA 及び ATO などによる分化、アポトーシス、ATO トランスポーターである aquaporin 9 (AQP9) の発現を解析し、ATO に対する感受性因子を評価した。

HT93A 細胞は、ATRA、ATO、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor; G-CSF)、またはそれらの併用により、形態学的に顆粒球系への分化、細胞表面の分化マーカーの発現、アポトーシスマーカーの誘導が認められた。これらの併用は、選択的な表現型増強効果を示した。ATRA または ATO は、HT93A 細胞表面の AQP9 の発現を誘導したが、G-CSF の併用は、AQP9 の発現を増強させず、AQP9 の発現は必ずしも分化マーカーと関連しなかった。ATRA は細胞内ヒ素濃度を低下させたが、G-CSF は逆に増加させた。細胞内ヒ素濃度は、AQP9 の発現以外のメカニズムの影響を受けることを示唆している。

NB4 細胞と HT93A 細胞を比較したところ、NB4 細胞の方が、AQP9 の発現強度が強く、ATO 処理によって、高い細胞内ヒ素濃度を示し、高率にアポトーシスが誘導された。さらに、HT93A 細胞、NB4 細胞、そして 6 人の APL 患者由来の白血病細胞において、AQP9 の細胞表面の発現と ATO 処理による生細胞比率を比較したところ、それらは負の相関を示した。

本研究により、HT93A 細胞は、ATRA、ATO、G-CSF 及びそれらの併用により、分化やアポトーシスのマーカーや AQP9 の発現が誘導されるが、AQP9 の発現や細胞内ヒ素濃度は、複数のメカニズムによって調節されていること、AQP9 の発現強度が ATO の抗腫瘍効果と関連することが明らかになり、今後の APL 治療に有用な基礎的情報を提供できると考えられる。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成 25 年 3 月 27 日