

論文の内容の要旨

氏名：内野 慶人

博士の専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Granulocyte colony-stimulating factor potentiates all-*trans* retinoic acid-induced granulocytic differentiation in acute promyelocytic leukemia cell line HT93A

（急性前骨髄球性白血病細胞株 HT93A において ATRA と G-CSF の併用は JAK-STAT5 経路を活性化し分化誘導を増強する）

急性前骨髄球性白血病（acute promyelocytic leukemia: APL）は全トランスレチノイン酸（all-*trans* retinoic acid: ATRA）により白血病細胞の分化誘導がもたらされることにより現在では高い寛解導入率を示す病型の一つであるが、長期生存率については未だ満足のいくものではなく、更なる治療の確立が望まれる。

現在、*in vitro* で ATRA 感受性を有する APL 細胞株に対して ATRA と顆粒球刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF）を併用することで分化誘導を増強することが可能であるとする報告がある。

ATRA と G-CSF 併用による顆粒球の分化誘導増強効果に関する基礎研究はこれまで行われているが、APL において分化誘導を増強するメカニズムはいまだ明らかにされていない。今回、APL 細胞株 HT93A を用いて ATRA が G-CSF のシグナル伝達機構に与える影響を研究し、ATRA と G-CSF 併用における分化誘導増強の機序の解明を試みた。

ATRA と G-CSF の併用により HT93A の分化誘導の増強が認められたが、Janus kinase (JAK) 阻害薬である Ruxolitinib 添加によりこの現象は部分的に抑制された。また ATRA と G-CSF の併用により細胞内ではリン酸化 Signal transducer and activator of transcription (STAT) 5 の増加を認め、この増加も Ruxolitinib 添加により部分的に抑制された。一方で ATRA と G-CSF の併用でリン酸化 STAT3 の増加は認めなかった。また ATRA の添加により G-CSF レセプターの発現は増加しなかった。従って、ATRA は何らかの因子を介して、間接的に G-CSF レセプターによる STAT5 の活性化を増強することで分化誘導を増強していると考えられた。

この機序の更なる解明は新たな APL 治療の確立に繋がり得るものと考えられる。