

論文審査の結果の要旨

氏名：内野 慶 人

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)

審査委員：(主査) 教授 石原 寿 光
(副査) 教授 榎 島 誠 教授 吉野 篤 緒
教授 相 澤 信

急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia: APL) は、染色体転座に基づくレチノイン酸受容体 α (RARA) 遺伝子の異常を原因として発症する。Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) は、正常造血細胞のみならず顆粒球系の白血病細胞の分化、増殖、生存を促進する成長因子であり、この過程には Janus kinase (JAK) と signal transducer and activator of transcription (STAT) (特に STAT3 と STAT5) が重要な役割を果たすことが明らかにされている。APL の治療では、ビタミン A 誘導体である全トランス型レチノイン酸 (all-*trans* retinoic acid: ATRA) により、障害されている RARA を介する分化を誘導することが利用されるが、APL 培養細胞株である HT93A では ATRA による分化誘導が G-CSF により増強することが内野氏の所属するグループで見出されていた。そこで、今回 HT93A 細胞における ATRA と G-CSF の分化誘導のメカニズムを検討した。

ATRA と G-CSF をそれぞれ単独あるいは混合して、HT93A 細胞に添加すると、ATRA と G-CSF の両者を添加した場合に、分化の指標である CD11b の発現増加と CD34 の発現低下が強く認められ、ATRA 単独による変化よりさらに大きかった。また、ATRA と G-CSF の両者を添加した場合にのみ、リン酸化 STAT5 の増加が認められ、STAT3 のリン酸化は、STAT3 自体の発現が低下したため減少した。さらに、JAK の阻害薬である ruxolitinib は、G-CSF による STAT5 のリン酸化増強効果を抑制し、CD11b の発現増加も消失させた。一方で、ATRA 自体は、HT93A 細胞での G-CSF 受容体の発現を減少させることが観察された。

これらの結果から、G-CSF は ATRA と協調して JAK を介して STAT5 を活性化することにより、HT93A 細胞の骨髄系細胞への分化を促進していると考えられた。また、これらの観察は、骨髄球系細胞の産生、増殖、分化におけるサイトカインを介する JAK-STAT 系活性化の重要性を示唆しており、JAK-STAT 系の活性化が分化誘導療法の効率を判定する際に有用な指標となりうることを示唆していた。

これらの知見は骨髄系細胞の分化のメカニズムの解明に繋がるものであり、また APL の治療戦略の基盤を提供するものである。

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29年10月25日