

氏名	馬庭 泰久
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第308号
学位授与年月日	平成27年9月2日
審査委員	主査 教授 鈴木 淳司
	副査 教授 浦野 健
	副査 教授 中村 守彦

論文審査の結果の要旨

All-*trans* retinoic acidは急性前骨髄球性白血病に対する最も標準的で効果的な分化誘導療法薬であるが、本薬剤に対する不応例や再発例も認められる。また、他の急性骨髄性白血病には有効でないこともあり、新たな分化誘導療法の開発が求められている。

申請者は、新たな分化誘導療法を開発するため、止血薬や骨粗鬆症治療薬として実臨床で使用され長期間投与の安全性が確認されているvitamin K₂と、申請者のグループが開発し、最近分化誘導活性や抗腫瘍活性が報告されたcotylenin Aに注目し検討した。ヒト骨髄性白血病細胞株HL-60をモデル細胞株としてその併用効果を、細胞増殖、細胞分化、フローサイトメトリーを用いた細胞周期、reverse PCR法による*c-myc*、*cyclin G2*遺伝子発現を検討した。

1) Vitamin K₂またはcotylenin A単独ではHL-60の増殖停止を誘導できない濃度で、vitamin K₂とcotylenin Aを併用処理すると増殖停止が誘導できた。2) Vitamin K₂とcotylenin Aの併用処理で、相乗的にHL-60細胞の単球系分化を誘導した。3) Vitamin K₂とcotylenin A併用処理でのHL-60細胞の増殖停止は、細胞周期のG₁期での停止に起因していた。4) Vitamin K₂とcotylenin A併用処理でのHL-60細胞の増殖停止誘導に伴って、細胞増殖と分化に密接に関係している*c-myc* 遺伝子の発現はほぼ完全に抑制され、さらに、細胞周期に負に働く*cyclin G2*遺伝子の発現は相乗的に誘導された。5) Vitamin K₂とvitamin D₃併用処理でも分化誘導と増殖抑制が誘導されたが、vitamin K₂とcotylenin Aの併用処理の方がより効果的であった。

以上、既に臨床現場で使用されているvitamin K₂にcotylenin Aを併用処理すると、HL-60細胞の増殖停止を伴う単球系への分化が相乗的に誘導されることを見出した。これらの併用療法は、造血器悪性疾患に対する新たな分化誘導療法となる可能性が示唆された。