

氏 名 大西 千恵
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 乙第310号
学位授与年月日 平成27年11月4日
審査委員 主査 教授 浦野 健
副査 教授 原田 守
副査 教授 熊倉 俊一

論文審査の結果の要旨

急性骨髄性白血病（以下、AML）は成人期発症の急性白血病の約75%、小児期発症の急性白血病の約25%を占める。AMLの20-30%で見られる遺伝子異常、*FMS-like tyrosine kinase 3* 遺伝子内の縦列重複 (internal tandem duplication)(以下、ITD-*FLT3*) を有する患者群は治療抵抗性で極めて予後不良である。申請者らのグループは近年、骨髄での造血幹細胞の維持などに必須の役割を果たすケモカイン CXCL12 に誘導され、またその受容体 CXCR4 を介して、ITD-*FLT3* を有する細胞が遊走亢進することを見出した。今回申請者は、CXCL12 などのケモカインやサイトカインを供給して、幹細胞、血球、リンパ球の生存・増殖・分化を支持する特別な微小環境である骨髄ニッチが治療抵抗性の温床ではないかと考え、ITD-*FLT3* により増強される CXCL12 による遊走能を司る実働分子の同定を含めヒト ITD-*FLT3* を発現させたマウス白血病細胞株を用いて詳細に検討した。

- 1) CXCR4 の細胞表面での発現および CXCL12 による細胞内カルシウム動員アッセイから、ITD-*FLT3* が増強する CXCL12 への遊走は CXCL12・CXCR4 シグナルの量的増加ではないことを明らかにした。
- 2) mRNA マイクロアレイの結果および文献的考察から、Rho-associated kinase 1 (ROCK1、以下 Rho キナーゼ) が ITD-*FLT3* が増強する CXCL12 への遊走の実働分子ではないかと考えた。そして、ITD-*FLT3* により Rho キナーゼの mRNA レベルおよびタンパク質レベルが増加することを確認した。また、CXCL12 刺激により Rho キナーゼ の発現は低下するが、ITD-*FLT3* は CXCL12 のその効果を阻害した。
- 3) Rho キナーゼの発現阻害および阻害剤添加により、ITD-*FLT3* を有する細胞の CXCL12 への遊走は阻害された。

以上の結果より、Rho キナーゼの制御により ITD-*FLT3* を有する細胞の CXCL12 への遊走を阻害することが示された。Rho キナーゼ阻害剤は、他の効用ですでに臨床で使用されており、AML の新しい治療法の開発候補の発見として臨床的に重要な意義がある。