

氏 名 足立 康二
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第458号
学位授与年月日 平成28年3月25日
審査委員 主査 教授 磯部 威
副査 教授 浦野 健
副査 臨床教授 古家 寛司

論文審査の結果の要旨

急性前骨髄性白血病 (acute promyelocytic leukemia ; APL)は、病初期から生じる播種性血管内凝固症候群 (DIC) による出血などで治療が困難であったが、APL 細胞を分化誘導シアポトーシスを起こす *all-trans* retinoic acid (ATRA) が、治療導入されその治療成績は飛躍的に向上した。現在では、ATRA とアントラサイクリン系殺細胞薬の併用による標準治療で、5年生存割合は ATRA の登場前の40%から80%となった。しかし、年齢や臓器障害のため標準治療を受けられない、'unfit' な患者が存在するため、副作用の少ない薬剤を含む治療法の開発が必要である。そこで申請者はAPLの新たな治療戦略として、乳癌に対するホルモン療法として使用されている tamoxifen に注目し、ATRA の併用療法に関する基礎的検討を行った。Tamoxifen はエストロゲンレセプター (ER) のアンタゴニストで ER 陽性乳癌の治療薬として広く使われている。その副作用は軽度で、高齢者にも使用可能である。ER 陰性の白血病細胞株ならびに APL 患者細胞株を使用し、白血病細胞の細胞増殖抑制効果は MTT 法やコロニー形成能で評価し、分化誘導効果は形態変化や NBT 還元能、フローサイトメトリーによる細胞表面 CD11b の発現量の測定で評価した。また retinoic acid receptor (RAR) アンタゴニストや MEK 阻害剤、膜安定化剤を用い tamoxifen の作用機序を検討した。

ATRA と tamoxifen の併用によって APL 細胞株の細胞増殖抑制効果および分化誘導効果は増強された。また APL 患者から採取した白血病細胞においても、ATRA と tamoxifen の併用は分化誘導・増殖抑制に効果的であった。Tamoxifen は ERK タンパク質のリン酸を誘導し、tamoxifen の効果は MEK (ERKのリン酸化酵素) 阻害剤で減弱された。APL 細胞に膜安定化剤の α -tocopherol の併用で tamoxifen による分化誘導促進作用は減弱した。これらの結果から tamoxifen は ER の経路を介さず、細胞膜やミトコンドリア膜に酸化ストレスを与え ERK を活性化することで作用すると示唆された。

本研究は標準治療を適用できない 'unfit' な患者に対し、ATRA と tamoxifen の併用療法が有効である可能性を示した重要な研究である。