

氏名	安部 真理子
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第469号
学位授与年月日	平成28年12月26日
審査委員	主査 教授 鈴宮 淳司
	副査 教授 原田 守
	副査 教授 椎名 浩昭

論文審査の結果の要旨

FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplications (*FLT3*-ITD) 変異は急性骨髄性白血病 (AML) の20%に出現し、この遺伝子変異をもつAMLは予後不良であることが知られている。

現在、開発中である*FLT3*-ITDをターゲットとした薬剤 (AC220) は、治療開始時は効果があるが、*FLT3*-ITD抑制薬に対する耐性細胞の出現の為、次第に治療に抵抗性となる。また、*FLT3*-ITDはサイクリン依存性キナーゼ抑制分子p21^{CDKN1a} (p21)の発現を上昇させることも報告されている。今回、申請者は*FLT3*-ITD陽性細胞の増殖と*FLT3*-ITD抑制剤耐性におけるp21機能を解析した。

①*FLT3*-ITDは、マウス造血細胞の増殖とp21発現を亢進した。しかし、p21を欠損させると、その増殖は更に亢進した。したがって、*FLT3*-ITDによって上昇するp21は、*FLT3*-ITD陽性細胞の増殖を抑制する。

②p21を欠損させた*FLT3*-ITD陽性細胞では、転写因子Pbx1の発現が上昇した。一方、p21欠損によって生じる*FLT3*-ITD陽性細胞の増殖亢進は、Pbx1の発現阻害により有意に抑制された。したがって、p21が惹起する*FLT3*-ITD陽性細胞の増殖抑制は、Pbx1の発現減少を介する。

③*FLT3*-ITD抑制薬AC220によって、*FLT3*-ITD陽性細胞の増殖とp21発現は有意に減少したが、数日後、細胞はAC220存在下でも再増殖した。一方、p21を過剰発現させると、AC220耐性細胞の出現は遅延した。したがって、AC220によるp21減少が、AC220耐性*FLT3*-ITD細胞の増殖を促す。

これらのデータは、p21とPbx1は*FLT3*-ITD陽性細胞の増殖を抑制するが、AC220はp21を抑制することでAC220耐性細胞出現を促すことを示す。したがって、p21は*FLT3*-ITD陽性AMLに対する新たな治療標的となりうることを示した。本研究は新規抗白血病薬の開発にもつながる重要な知見をもたらすものであり、博士 (医学) の学位授与に値すると判断した。