

氏 名	堀江 昭好
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第294号
学位授与年月日	平成20年3月24日
審 査 委 員	主査 教授 石倉 浩人 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

活性型ビタミンD₃は白血病細胞に対し分化誘導活性を示すことから白血病治療薬として注目されたが、高カルシウム血症を引き起こすため臨床応用には至っていない。2次胆汁酸として知られる lithocholic acid (LCA) はビタミンDレセプターのリガンドとして作用することが最近判明した。しかも高カルシウム血症を引き起こさないことから白血病治療薬としての可能性が期待されている。本研究において LCA 誘導体の中で最も活性が強い LCA acetate の白血病細胞の増殖・分化への効果を検討した。その結果、検討した骨髓性白血病細胞株のいずれにおいても、活性型ビタミンD₃と同様に増殖抑制と単球・マクロファージ系への分化を誘導した。9例の白血病患者から採取した腫瘍細胞においても、効果の強弱はあるもののいずれの症例においても分化誘導効果が確認された。しかし LCA acetate 単剤では十分な効果を示すには高濃度が必要であった。そこで他の臨床応用可能な分化誘導剤と併用によって低濃度での効果を検討した。その結果、cotylenin A との併用が最も効果的であることが明らかになった。相乗的に作用するメカニズムとして、mitogen-activated protein kinase のひとつである ERK の活性化が関与していることを明らかにした。LCA acetate の分化誘導は ERK の活性化を介して行われるが、cotylenin A には ERK の関与は認められなかった。Cotylenin A は白血病細胞を移植した SCID マウスに治療効果を示すことから、LCA acetate との併用でさらに有効な治療効果を得られる可能性を示した。