

氏 名 津村 弘人
学 位 の 種 類 博士（医学）
学 位 記 番 号 甲第308号
学位授与年月日 平成21年3月20日
審 査 委 員 主査 教授 浦野 健
副査 教授 奥西 秀樹
副査 教授 熊倉 俊一

論文審査の結果の要旨

急性前骨髄球性白血病（APL：FAB分類M3）の特徴の一つは、活性型ビタミンA代謝産物（*All-trans* Retinoic Acid、ATRA）により白血病細胞に分化が誘導され、ATRAによる治療、すなわち分化誘導療法が可能なことである。APLの寛解導入療法にはATRA単独、もしくは化学療法を併用する治療法が一般的で、高い完全寛解率と長期生存率を示す。しかし、不応答例や再発例も認められるため、あるいは他の白血病病型に対する適応拡大を含めて、新たな分化誘導療法の開発が求められている。申請者は、新しい分化誘導療法剤を開発するため、ジャスミンの香りの主成分として発見され、植物の病虫害への応答反応において中心的な役割を担っている植物ホルモンであるジャスモン酸およびそのメチルエステルであるジャスモン酸メチル（Methyl Jasmonate、MJ）に注目し、詳細な研究を行った。

- 1) ヒト骨髄性白血病細胞株HL-60を薬剤で分化誘導した際に誘導される遺伝子群をcDNAマイクロアレイ解析により検討した。MJが誘導する遺伝子群は、既知の分化誘導剤であるATRAや活性型ビタミンD₃が誘導する遺伝子群とは異なっていた。
- 2) MJが誘導する遺伝子群は、アデニン誘導体植物ホルモン サイトカイニンの一種であるIsopentenyladenineで誘導される遺伝子群と多くは共通していた。
- 3) MJの誘導体であるMethyl 4,5-didehydrojasmonate（DDHJ）は低濃度で、強力にHL-60を分化誘導することを発見した。また、立体異性体である非天然型DDHJには分化誘導能がないことから、DDHJの特異的な受容体の存在が示唆された。
- 4) さらに、種々の白血病患者検体に対しても、DDHJは分化誘導することを確認した。

以上、既知の分化誘導剤であるATRAとは異なる情報伝達系を用いて白血病を分化誘導するDDHJを新規に同定した。白血病の分化誘導療法への新しい可能性を示した研究と考えられる。