

氏 名	池尻 文良
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第520号
学位授与年月日	平成31年3月22日
審 査 委 員	主査 教授 竹谷 健
	副査 教授 丸山 理留敬
	副査 教授 熊倉 俊一

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

慢性骨髄性白血病（CML）は、*BCR-ABL*融合遺伝子の形成により発症する疾患であり、そこを標的としたチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）は患者の生存期間を改善した。一方で治療の中断により、多くの患者が再発を来す。これには幹細胞の性質を有し、TKIに耐性を示すCML幹細胞が関与し、TKI治療だけでは完治は困難とされている。しかし、p53およびc-MycがCML幹細胞の生存に寄与すると報告され、両者を標的とした治療がCML幹細胞を選択的に排除する可能性が示唆された。また、急性骨髄性白血病において分化誘導剤はc-Mycを抑制し、p53の標的遺伝子であるp21を誘導するため、申請者は分化誘導剤がCML治療に有効と考え、1) CML細胞株を用いた分化誘導剤によるCML幹細胞の分化とCML細胞の増殖抑制、2) TKIと分化誘導剤の相乗効果、3) 患者検体を用いた検討を実施した。分化誘導剤のなかで、植物成長調節因子であるコチレニンA（CN-A）が最も自己再生能を阻害し、増殖を抑制した。その効果は患者検体でも確認され、TKIとの併用により相乗的に増殖を抑制した。CN-Aは分化した骨髄単球細胞の表面抗原であるCD38の発現を誘導し、c-Myc発現を短時間で抑制、p21発現を促進した。以上の結果より、CN-AがCML幹細胞の排除を促進する可能性があることを示した。