

氏名	高橋 勉
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第350号
学位授与年月日	平成23年3月22日
審査委員	主査 教授 熊倉 俊一 副査 教授 丸山 理留敬 副査 臨床教授 津村 弘人

論文審査の結果の要旨

Hedgehog情報伝達系は、幹細胞の増殖に重要な役割を担うことで知られていたが、近年、その異常な活性化が白血病細胞を含む種々の腫瘍細胞で見いだされ、同情報伝達系と腫瘍化との関連が注目されている。本研究において、hedgehog情報伝達系の阻害剤として知られるステロイドアルカロイドであるcyclopamineの白血病細胞の増殖・分化に与える効果を検討した。その結果、cyclopamineは、濃度及び時間依存性にヒト骨髄性白血病細胞HL-60の増殖を抑制し、顆粒球系細胞への分化を誘導した。分化誘導された細胞の細胞質内顆粒は、Luxol-fast-blue染色にて青色に染色され、好酸球への分化が示された。また、cyclopamineは、活性型ビタミンA (all-trans retinoic acid) や活性型ビタミンD₃と異なり、接着分子であるCD44抗原の発現を増強することを明らかにした。更に、抗CD44抗体との併用により分化誘導効果が増強されることから、CD44抗原を標的とした治療法開発の可能性を示唆した。HL-60細胞以外の白血病細胞株並びに14例の白血病患者から採取した腫瘍細胞においてもhedgehog情報伝達阻害剤の分化誘導並びにCD44抗原の発現に対する効果を検討し、程度に差異があるもののそれらの効果を確認した。

以上、hedgehog情報伝達系の阻害を介して白血病細胞の分化を誘導するcyclopamineを新規に同定した。白血病の分化誘導療法における新たな可能性を示した研究と考えられる。