

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	成育科学領域小児病態学分野 氏名 田中 龍彦
指導教授氏名	照 井 君 典
論文審査担当者	主 査 玉井 佳子 副 査 新岡 丈典 副 査 水上 浩哉
(論文題目) Antileukemic effect of azacitidine, a DNA methyltransferase inhibitor, on cell lines of myeloid leukemia associated with Down syndrome (ダウン症関連骨髄性白血病細胞株に対する DNA メチル基転移酵素阻害剤, アザシチジンの抗白血病効果)	
(論文審査の要旨) ダウン症関連骨髄性白血病 (ML-DS) は, 従来の化学療法では治療関連死亡率が高い. 治療抵抗例や再発例の予後は不良であり, 低毒性の新規治療法の開発が望まれる. 申請者らは, 再発 ML-DS 症例から樹立した細胞株を用いて, DNA メチル基転移酵素阻害剤であるアザシチジン (AZA) の抗白血病効果とその機序を, ①半数阻害濃度測定, ②細胞周期解析, ③アポトーシス解析, ④フローサイトメトリー, ⑤アルデヒド脱水素酵素 (ALDH) 活性測定, ⑥コロニー形成アッセイ等により検討した. さらに, IFN 経路の細胞増殖の影響を IFN- α / β 受容体抗体の存在下または非存在下で検討した. AZA は ML-DS 細胞株に対して, ①増殖を用量依存性に抑制, ②G1+G2M 期での細胞周期の停止を惹起, ③アポトーシスを誘導した. ④フローサイトメトリーと⑤ALDH 活性測定では白血病幹細胞様集団が減少した. ⑥コロニー形成アッセイではコロニー形成能が低下し, 長期間持続した. 包括的遺伝子発現差解析により, AZA は巨核球分化を誘導した. AZA は I 型 IFN 刺激遺伝子の活性化を誘導したが, IFN 受容体の遮断は抗白血病効果に影響しなかった. AZA 投与の寛解期骨髄細胞において, non-DS AML と ML-DS のコロニー形成能に有意差はなかった. 上記より, AZA が <i>in vitro</i> で ML-DS 細胞株に対して抗白血病活性を示すこと, 作用機序として細胞周期の停止, アポトーシス誘導, 細胞分化誘導, 白血病幹細胞様集団の減少, IFN 経路の内在性免疫調節活性化などが考えられることを明らかにした. さらに, IFN 経路の活性化は IFN 受容体を介さない反応であること, 正常造血に対する影響も少ない可能性を示した. 特に, AZA 投与後の巨核球分化に関与する遺伝子群発現の上昇が ML-DS 特異的な変化である新知見を明らかにした. 今後の ML-DS の病態解析・治療戦略に有益な研究結果を示し, 以上より, 本論文は学位授与に値する.	
公表雑誌等名	Experimental Hematology April 2024 doi.org/10.1014/j.exphem.2024.104179