

## 論文審査の結果の要旨

|   |                          |    |     |
|---|--------------------------|----|-----|
| 報告番号  | 乙第1224号                  | 氏名 | 倉田敬 |
| 論文審査担当者   | 主査 中沢洋三<br>副査 古庄知己・平塚佐千枝 |    |     |
| <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>若年性骨髄単球性白血病(JMML)患者のCD34陽性細胞に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 panobinostat と脱メチル化剤 5-azacytidine の影響について検討した。</p> <p>その結果以下の成績を得た。</p> <p>1) AGM 細胞+SCF/TPO 依存性の JMML CD34+細胞は、panobinostat 添加により、10 nM で42%に、20 nM で14%に、40nM で1%に減少した。PTPN-11 変異、NRAS 変異、CBL 変異、7monosomy のいずれの検体でも CD34+細胞の増殖は抑制された。また panobinostat は AGM 細胞の CD34+細胞増殖支持能には影響を及ぼさなかった。JMML CD34+細胞に対する IC<sub>50</sub> は 9.2nM±3.0nM だった。</p> <p>2) Panobinostat 添加群では、JMML CD34+CD38-細胞の減少が CD34+CD38+細胞の減少よりも顕著であった。</p> <p>3) 5-azacytidine 添加では JMML CD34+細胞数の明らかな減少は認められなかった。</p> <p>4) 培養4週間後の 8 trisomy、7 monosomy の比率は無添加群、panobinostat 添加群、5-azacytidine 添加群の間で差はなく、in vitro の長期培養では染色体異常は消失しなかった。</p> <p>5) Day2(培養開始後48時間)の解析で、HL-60 細胞では panobinostat、5-azacytidine 添加により apoptosis が誘導されていたが、JMML CD34+ 細胞では apoptosis を誘導された細胞は12%に留まった。panobinostat 添加により HL-60 細胞では S 期の細胞は無添加群に対して 24.3%の減少が見られたが、JMML CD34+細胞では 3.5%の減少に留まった。</p> <p>6) 薬剤添加後 Day7 の JMML CD34+細胞では CD14、CD15 の発現は見られなかった。</p> <p>7) 臍帯血 CD34+細胞、骨髄 CD34+細胞の増殖も panobinostat 添加により抑制された。</p> <p>以上より、panobinostat は遺伝学的な異常の差異によらず、JMML CD34 陽性細胞の増殖抑制効果を有することを示した。正常の CD34 陽性細胞にも抑制効果を示したことも踏まえて、JMML 幹細胞に対する移植前治療薬の1つとなりうる可能性が示唆された。したがって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p> |                          |    |     |