

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	倉田敬
論文審査担当者	主査 中沢洋三 副査 古庄知己・平塚佐千枝
論文題目 Panobinostat inhibits the proliferation of CD34+CD38-cells under stimulation of hematopoietic growth factors on AGM-S3 cells in juvenile myelomonocytic leukemia (Panobinostat は若年性骨髄単球性白血病における CD34 陽性 CD38 陰性細胞の AGM-S3 上での造血因子依存性増殖を抑制する)	
(論文の内容の要旨) [はじめに] 血液悪性疾患に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (HDACi) の効果が多数報告されている。我々は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ため報告する。 [方法] 我々は既報にて stem cell factor (SCF) と thrombopoietin (TPO) を添加した胎生中期マウスの大動脈-中腎-生殖原器 (AGM) 領域から樹立された細胞株 AGM-S3 細胞上で JMML の CD34 陽性細胞が増殖し、免疫不全マウスに移植可能であることを示した (Sakashita ら. Leukemia. 2015)。今回我々は 8 名の JMML 患者 (<i>NRAS</i> 変異 2 名、 <i>CBL</i> 変異 2 名、 <i>PTPN11</i> 変異 2 名、7 monosomy 2 名) の CD34 陽性細胞に panobinostat (10, 20, 40 nM) あるいは 5-azacytidine (2, 4, 8 μ M) を添加し、1 週間培養後に AGM-S3 細胞と SCF (10ng/ml)+TPO (10ng/ml) により誘導される JMML CD34+細胞増殖に対する影響を検討した。 [結果] Day7 の解析で、panobinostat は用量依存性に AGM-S3 細胞上での JMML CD34 陽性細胞の増殖を抑制し、遺伝子変異、染色体異常の差異の影響を受けなかった。CD34 陽性 CD38 陰性細胞は CD34 陽性 CD34 陽性細胞よりも panobinostat に感受性を示した。Panobinostat は JMML CD34 陽性細胞に対する AGM-S3 細胞の増殖能力には影響を及ぼさなかった。また panobinostat は正常の CD34 陽性細胞に対しても増殖抑制を示した。5-azacytidine は JMML CD34 陽性細胞に対する増殖抑制は示さなかった。 [考察] Panobinostat は JMML CD34 陽性細胞の増殖、特に CD34 陽性 CD38 陰性細胞の増殖を直接的に抑制したと考えられた。Niemyer らは JMML に対する 5-azacytidine の臨床的な治療効果を報告しているが (Blood, 2015)、今回の実験では 5-azacytidine は JMML CD34 陽性細胞に対する増殖抑制効果は示さなかったことから、5-azacytidine の JMML に対する効果は間接的な生体内の免疫反応が関与している可能性が考えられた。In vitro で panobinostat は正常の CD34 陽性細胞に対しても増殖抑制効果を示したことから、いくつかの臨床研究で示されている panobinostat による汎血球減少と矛盾するものではなかった。 [結論] 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示したため、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。	