

氏名(本籍)	いし い ゆ き 石井由起(埼玉県)		
学位の種類	博士(理学)		
学位記番号	博甲第3331号		
学位授与年月日	平成16年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	生物科学研究科		
学位論文題目	Induction of Differentiation of Human Myeloid Leukemia Cells by Cytokinins, Plant Hormones (植物ホルモン, サイトカニンによるヒト骨髄性白血病細胞の分化誘導)		
主査	筑波大学教授	農学博士	酒井 慎 吾
副査	筑波大学教授	理学博士	高橋 三保子
副査	筑波大学教授	理学博士	林 純 一
副査	筑波大学助教授	理学博士	佐藤 忍

論文の内容の要旨

急性骨髄性白血病は all *trans*-retinoic acid を投与することで治療することが可能である。この治療効果は分化誘導によることが明らかにされたことから、分化誘導機構の解明と、さらなる有効な分化誘導剤の開発が必要とされている。植物ホルモンのサイトカニンは植物に多彩な生理作用をもたらすが、その一つに、カルスから不定芽を誘導し、植物体へと再分化させる活性がある。本論文は、カルス細胞とがん細胞は「増殖の盛んな未分化細胞であり、分化誘導が可能である」という類似点があることに着目し、サイトカニンがヒト白血病細胞の分化を誘導することを見出し、その機能解析を試みた研究報告である。

サイトカニンを含む様々なアデニン誘導体を、ヒト骨髄性白血病細胞 HL-60 に処理したところ、各種サイトカニンにより正常血液細胞(顆粒球)へと分化した。白血病細胞に最も強い活性を示したアデニン誘導体は、植物においても活性が高い代表的なサイトカニンであった。

また、糖鎖のついたリポシド体のサイトカニンは、分化誘導効果は弱いが増殖抑制効果が著しく強く、効果的にアポトーシスを誘導した。しかし、アポトーシス阻害剤の処理によってこのアポトーシスを抑制すると、分化誘導が観察され、リポシド体は、分化誘導効果と共に強いアポトーシス誘導効果も持つことを明らかにした。

細胞内に取り込まれたサイトカニンは速やかにヌクレオチドに代謝された。主な代謝産物は1-リン酸体であり、この生成量と分化誘導効果が良く相関したことから、この代謝産物が分化誘導に重要であると推察された。

シグナル伝達経路に関しては、MEKを介するMAPK(ERK1/2)の活性化が分化に必要であり、他の誘導剤の場合に比べ、速やかにかつ非常に強く活性化する点が特徴的であった。増殖・分化に関与する転写因子のうち、C/EBPファミリーにおいてサイトカニンに特異的な発現変動が観察された。既知の誘導剤による顆粒球への分化にはC/EBP α が重要とされているが、サイトカニンによる分化ではC/EBP δ の発現が著しく誘導された。白血病細胞の分化誘導におけるC/EBP δ の関与については報告がないが、アンチセンスオリゴを用いた解析により、サイトカニンによる分化誘導にC/EBP δ が関与していることを示し

た。マイクロアレイによる網羅的な解析から、サイトカイニンは多くの特異的な遺伝子発現を伴うことを明らかにした。また詳細な発現解析の結果、S100ファミリーのS100Pの発現がサイトカイニンにより特異的に強く誘導され、白血病細胞の分化に関連することが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は植物のカルスとがん細胞の特徴に共通点を見出すという独創的な発想により、植物ホルモンの一種であるサイトカイニンが白血病細胞の分化を誘導することを明らかにした最初の論文であり、新たな白血病治療薬の開発につながる発見をしたことで評価される。

サイトカイニンによる分化誘導のメカニズムは既知の分化誘導剤によるものとは異なり特徴的であることを示し、詳細な機能解析の結果、分化に関与する新たな転写制御、遺伝子発現を引き起こすことを明らかにした。これにより、細胞分化の経路は今まで考えられていた以上に複雑かつ多岐に渡ることが示唆された点でも高く評価される。生体内では多種多様な機能を持つ正常顆粒球が生成されており、誘導剤を使い分けることで白血球の多彩な生成機構の解明の糸口になると考えられる。さらに、既知の誘導剤が効かないケースにおいて、このような異なる機構を持つ誘導剤を投与することで、効果的な治療法につながる可能性が示唆され、臨床的な貢献度も高いと考えられる。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。