

氏 名	八木 健太
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第5795号
学位授与の日付	平成30年6月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Pharmacological inhibition of JAK3 enhances the antitumor activity of imatinib in human chronic myeloid leukemia (JAK3阻害は慢性骨髓性白血病においてImatinibの効果を増強する)
論文審査委員	教授 吉野 正 教授 前田嘉信 教授 堀田勝幸

### 学位論文内容の要旨

慢性骨髓性白血病（CML）の完治には白血病幹細胞の根絶が治療の要とされているが、Imatinib をはじめとしたチロシンキナーゼ阻害剤は白血病幹細胞に対する感受性が低く、中止後の再発が問題となっている。近年、サイトカイン受容体に結合しているヤヌスキナーゼ（JAK）が CML 細胞の生存に関与することが報告され、新たな CML の治療法として着目されている。申請者は、JAK のうち血球系細胞に特異的に発現している JAK3 に着目し、JAK3 阻害剤 Tofacitinib が Imatinib の抗腫瘍効果に与える影響について研究を行った。CML 細胞に対する Tofacitinib および Imatinib の併用は、Imatinib 単独曝露と比較して細胞生存率を有意に低下させ、アポトーシスを誘導した。さらに、がん幹細胞マーカーである ALDH1A1 の発現も、Imatinib 単独曝露群と比較して有意に低下した。以上のことから、Imatinib と Tofacitinib の併用は、CML に対する抗腫瘍効果を増強する可能性が示唆された。

### 論文審査結果の要旨

本研究は慢性骨髓性白血病（CML）の治療薬についての研究である。CML の完治には幹細胞の根絶が必要であるが、Imatinib をはじめとするチロシンキナーゼ阻害剤は幹細胞にたする感受性が低く、中止後の再発が問題である。近年サイトカイン受容体に結合している JAK が CML 細胞の生存に関与することが見出され、新たな治療法として着目されている。この点に注目して、JAK3 阻害剤（Tofacitinib）が Imatinib に与える影響について検討した。その結果、CML 細胞に対して Tofacitinib と Imatinib を併用すると細胞生存率を有意に低下させ、アポトーシスを誘導した。また、幹細胞マーカーである ALDH1A1 の発現も低下した。以上併用療法の有効性を示唆する所見が得られた。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、CML の治療法に関する重要な知見を得たものと評価される。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。