

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阻害は慢性骨髄性白血病において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

慢性骨髄性白血病（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

本研究は慢性骨髄性白血病（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。