

氏名	森下直人
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 4468 号
学位授与の日付	平成24年3月23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 Activation of Akt is Associated With Poor Prognosis and Chemotherapeutic Resistance in Pediatric B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia
(Aktの活性化は、小児のB前駆細胞性急性リンパ性白血病における予後不良と化学療法抵抗性に関連している)

論文審査委員 教授 谷本 光音 教授 岩月 啓氏 教授 杉山 斉

学位論文内容の要旨

PI3K/Akt 経路は生存促進性の経路であり、リン酸化による Akt 活性化は腫瘍細胞の成長において重要な役割を果たしている。しかし、小児B前駆細胞性急性リンパ性白血病 (以下、B-pre ALL) の病態生理における Akt の役割はいまだ不明の部分が多い。今回、我々は、小児 B-pre ALL における Akt 活性化が臨床検査学的に分子病理学的にどのような意義を有するのか調べた。

21名の小児B-pre ALL患者を対象に行った臨床的検討では、骨髄検体で Akt が活性化している患者では活性化していない患者に比べて化学療法に対する反応性が有意に乏しく、生命予後も有意に悪いことが示された。cDNA transfectionにより Akt を持続的に活性化させた B-pre ALL 細胞株 (Nalm-6 細胞) を用いた基礎的検討では、抗腫瘍剤により誘導されるアポトーシスが有意に抑制されることが示された。以上の結果より、B-pre ALL において、Akt 活性化は化学療法抵抗性をもたらす機構の1つであり、Akt が化学療法に抵抗性を示す小児 B-pre ALL 患者において治療標的になりえることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究では、小児 B-pre ALL において、骨髄検体で Akt が活性化している患者と活性化が明らかでない患者との予後を比較した結果、Akt の活性化が生存とかかわっていることを見出した。予後に影響を与える機構を解明するため、B-pre ALL 細胞株である Nalm-6 株に活性化した Akt 遺伝子をせん孔法で導入した細胞株に於いては、化学療法剤であるステロイド、オンコビン、アドリアマイシン添加によるアポトーシスが明らかに抑制されていることを見出した。この結果は、Akt 遺伝子の活性化経路がアポトーシス抑制を介して化学療法治療に対する抵抗性を獲得していることを示した新たな知見である。

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。