

氏名(生年月日)	小 瀧 光 子
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第 2291 号
学位授与の日付	平成 16 年 12 月 17 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Anti-proliferative effect of the abl tyrosine kinase inhibitor STI571 on the P-glycoprotein positive K562/ADM cell line (P 糖蛋白陽性白血病細胞株 K562/ADM における abl チロシンキナーゼインヒビター STI571 の抗増殖効果)
主論文公表誌	Cancer Letters 第 199 巻 第 1 号 61-68 頁 2003 年
論文審査委員	(主査) 教授 泉二登志子 (副査) 教授 丸 義朗, 二瓶 宏

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

STI571 は bcr-abl チロシンキナーゼ阻害作用により慢性骨髄性白血病 (CML) 慢性期の治療に高い効果を示すが、進行期や急性転化時には効果が少ない。CML 急性転化時の白血病細胞には P 糖蛋白が高頻度に検出され、これが STI571 耐性の原因である可能性がある。

我々は CML 急性転化細胞株 K562 細胞とその多剤耐性株を用いて STI571 の効果を検討し、P 糖蛋白の有無が STI571 の増殖抑制効果にどのように影響を及ぼすかを検討した。

〔対象および方法〕

CML 急性転化白血病細胞株 K562 細胞と P 糖蛋白強陽性であるアドリアマイシン耐性株 K562/ADM 細胞に、種々の濃度の STI571 を添加し、下記方法で検討した。①液体培養後の細胞数、②Annexin V/propidium iodide 結合法を用いたアポトーシス誘導率、③ウェスタンブロット法による Stat5 活性率、④白血病前駆細胞のコロニー形成能、⑤多剤耐性克服薬 MS-209 添加による影響、⑥ロダミン色素を用いた P 糖蛋白機能。

〔結果〕

1. K562 では 1 μ M STI571 で既に細胞増殖抑制が認められたが、K562/ADM では 10 μ M 添加ではじめて抑制が認められた。
2. 1 μ M STI571 添加培養後のアポトーシスは K562 で 58.5%、K562/ADM で 20.5% であったが、MS-209 添加により K562 と同程度のアポトーシスが誘導された。
3. リン酸化 Stat5 蛋白量は 1 μ M STI571 添加により、K562 では対照群の 28% と強く抑制されたが、K562/ADM では 77% と軽度の抑制にとどまった。
4. 1 μ M STI571 添加培養後の白血病芽球コロニー数は K562 では対照群の 2.5% まで減少したが、K562/ADM では 70% と減少は軽度であった。
5. MS-209 処置後の K562/ADM に STI571 を添加すると、①細胞増殖の抑制、②アポトーシスの増大、③リン酸化 Stat5 の減少、④コロニー形成能の抑制が認められた。
6. K562/ADM では P 糖蛋白より STI571 が排泄されて増殖抑制作用が低下する可能性を考え P 糖蛋白機能の変化をロダミン色素を用い検討したが、K562/ADM では高濃度 STI571 添加でも細胞内ロダミン濃度は変化しなかった。

〔考察〕

P糖蛋白陽性 K562/ADM 細胞では、K562 細胞よりも STI571 の抗細胞増殖効果とアポトーシス効果に抵抗性を示した。耐性克服薬を予め添加することにより、STI571 の抗細胞増殖作用とアポトーシス誘導作用が増大した。ロダミン排泄実験から STI571 は P 糖蛋白によって排泄されない可能性が示唆された。

〔結論〕

P 糖蛋白陽性細胞を示す CML 患者の急性転化時には、多剤耐性克服薬と STI571 を併用することにより STI571 への耐性を解除できる可能性が考えられた。

論文審査の要旨

STI571 は bcr-abl チロシンキナーゼ阻害作用により慢性骨髄性白血病 (CML) 慢性期の治療に高い効果を示すが、急性転化時には効果が少ない。その原因は CML 急性転化時の白血病細胞における P 糖蛋白の存在すること起因する可能性がある。本研究では、CML 急性転化細胞株 K562 とその多剤耐性株 K562/ADM を用いて STI571 の効果を検討し、P 糖蛋白の有無と STI571 の増殖抑制効果を検討した。K562/ADM では K562 に比較し STI571 の抗細胞増殖効果が乏しく、アポトーシス抵抗性を示したが、多剤耐性克服薬である MS-209 をあらかじめ添加すると抗細胞増殖作用とアポトーシス誘導作用が増大した。K562/ADM では P 糖蛋白より STI571 が排泄されて増殖抑制作用が低下する可能性を考え、P 糖蛋白機能の変化をロダミン色素を用い検討したが、K562/ADM では高濃度 STI571 添加でも細胞内ロダミン濃度は変化せず、STI571 は P 糖蛋白によって排泄されない可能性が示唆された。

以上から P 糖蛋白陽性細胞を示す CML 患者の急性転化時には、多剤耐性克服薬と STI571 を併用することにより STI571 への耐性を解除できる可能性が考えられた。