

Imatinib induces demethylation of miR-203 gene : An epigenetic mechanism of anti-tumor effect of imatinib

澁田, 樹

<https://doi.org/10.15017/1441072>

出版情報 : 九州大学, 2013, 博士 (保健学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : 全文ファイル公表済

論文審査の結果の要旨

慢性骨髄性白血病 (Chronic Myelogenous Leukemia : CML) は BCR- ABL1 キメラ遺伝子を有する造血器悪性腫瘍の 1 つであり、本遺伝子により発現する BCR- ABL1 タンパクは恒常的なチロシンキナーゼ活性を示し多様なシグナル伝達を介して細胞増殖を促す。Imatinib mesylate (imatinib、商品名 : Glivec[®]) は BCR- ABL1 タンパクのチロシンキナーゼ活性を特異的に阻害することで CML 細胞の増殖を抑制しアポトーシスを誘導することから、現在 CML 治療の第一選択薬剤として用いられている¹⁾。

MicroRNA (miRNA) は細胞の増殖・分化、アポトーシス等を制御する重要な因子であり、エピジェネティックな異常は miRNA の発現制御に影響を与え、白血病細胞内で特徴的な発現を示す miRNA の解析から、このような異常が白血病化や進展に関与することが示唆されている。

本研究においては miR- 203 のプロモーター領域における DNA メチル化に着目している。miR- 203 は慢性骨髄性白血病 (CML) に特徴的な BCR- ABL1 キメラ遺伝子を抑制する機能を持つが、CML 細胞中では発現が抑制されている。CML の第一選択薬である imatinib によって、DNA メチル化の影響を受けることが予想される 212 の miRNA のうち 48 の miRNA の発現が 2 倍以上上昇していることをマイクロアレイ解析により明らかにした。また imatinib は miR- 203 のプロモーター領域における脱メチル化を誘導しており、発現した miR- 203 は実際に - ABL1 を標的として機能し細胞学的にも影響を与えていた。

DNA 脱メチル化剤である 5- Azacitidine (Vidaza[®]) は骨髄異形成症候群の治療に用いられるようになったが、急性骨髄性白血病においてもパルプロ酸や all-trans retinoic acid とともに 5- Azacitidine を使用した臨床試験が行われている^{36, 37)}。造血器腫瘍の治療では、DNA 脱メチル化剤が次世代の治療薬となりつつある。本研究における miRNA マイクロアレイでは imatinib がプロモーター領域に CpG アイランドを保有する miRNA の発現を上昇させることを示しており、また発現が上昇した全 miRNA のうち 56 の miRNA は癌化抑制機能が報告されているものであった。imatinib は BCR- ABL1 陽性白血病細胞においては BCR- ABL1 タンパクの阻害剤であるとともに脱メチル化誘導剤として作用していることが示唆された。

本論文は、造血器腫瘍の骨髄異形成症候群の治療に用いられるようになった imatinib の作用についての研究で有り、imatinib は miR- 203 のプロモーター領域における脱メチル化を誘導しており、発現した miR- 203 は実際に - ABL1 を標的として機能し細胞学的にも影響を与えていることを解明した。これらの結果は、これからの慢性骨髄性白血病の治療薬の開発と治療効果の向上に寄与する研究であると考えられる。調査委員の合議の結果、本論文は博士(保健学)の学位に値すると認めた。

平成 26 年 1 月 23 日

主 査	杉島 節夫
副 査	永淵 正法
副 査	藤本 秀士