



JmjC-domain containing histone demethylase 1B-mediated p15Ink4b suppression promotes the proliferation of leukemic progenitor cells through modulation of cell cycle progression in acute myeloid leukemia

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-12-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 譚, 琳 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2773

博士(医学) 譚 琳

論文題目

JmjC-domain containing histone demethylase 1B-mediated p15^{Ink4b} suppression promotes the proliferation of leukemic progenitor cells through modulation of cell cycle progression in acute myeloid leukemia

(JmjCドメインを含むヒストンデメチラーゼ 1B を介した p15^{Ink4b} の抑制は、急性骨髄性白血病において細胞周期進行の調節を介して、白血病前駆細胞の増殖を促進する)

論文審査の結果の要旨

ヒストンデメチラーゼ 1B (JmjC-domain containing histone demethylase1B: JHDM1B) は転写因子 Fボックス蛋白ファミリーに属し、ヒストンのリジン残基を脱メチル化し、癌抑制遺伝子 p15^{Ink4b} の発現を抑制することにより、マウス線維芽細胞や急性骨髄性白血病細胞(AML)の細胞増殖を促進することが報告されているが、その機序は不明であった。申請者らは、JHDM1B の発現が白血病細胞の増殖をどのような機序で制御しているかを明らかにするために以下の実験をおこなった。

ヒト AML 細胞株を 4 種、また、実際の白血病臨床例を計 133 例、それ以外の対照となる症例を 20 例を用いて、とくに臨床例では白血病前駆/幹細胞と正常造血前駆/幹細胞はアルデヒドデヒドロゲナーゼ(ALDH)活性の高い分画(ALDH^{hi})から CD34 陽性分画の細胞(ALDH^{hi}/CD34⁺)を分離採取して実験に用いた。AML 細胞株(KG-1、Kasumi-1、U937、YRK2 細胞)及び急性骨髄性白血病患者由来の ALDH^{hi}/CD34⁺細胞では、JHDM1B 遺伝子は著しく高発現していた。RNA 干渉を用いた JHDM1B の遺伝子発現抑制の細胞周期に及ぼす影響をプロピジウムイオダイド染色と細胞周期関連蛋白質(p27^{Kip1}、p21^{Cip1}、p14^{Arf}、p18^{Ink4c}、p16^{Ink4a}、p15^{Ink4b})や p15^{Ink4b} 遺伝子発現を指標にして調べると、JHDM1B 発現抑制は G1 期細胞周期停止、p21^{Cip1}、p14^{Arf} と p15^{Ink4b} 蛋白質の発現の増加、細胞増殖の抑制をもたらした。

その機構を明らかにするため AML (M2) 患者由来 ALDH^{hi}/CD34⁺ 細胞を使って、p15^{Ink4b} 遺伝子のプロモーター領域に対するクロマチン免疫沈降反応により、JHDM1B が直接プロモーター領域に結合していることが示された。RNA 干渉による JHDM1B 発現抑制が H3K36 の脱メチル化を阻害することが確認された。以上により、申請者は JHDM1B の発現抑制が p15^{Ink4b} の発現低下を介して、白血病前駆/幹細胞の増殖抑制に重要な役割を果たしていることから、JHDM1B が白血病治療における分子標的になりうると結論づけた。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 梶村 春彦

副査 峯田 周幸 副査 須田 隆文