



Small GTPase RAB45-mediated p38 activation in apoptosis of chronic myeloid leukemia progenitor cells

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-09-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 竹村, 兼成 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003413

論文審査の結果の要旨

慢性骨髄性白血病(CML)は9番染色体と22番染色体の相互転座により生じるフィラデルフィア染色体に特徴づけられる。フィラデルフィア染色体から生じるBCR-ABL融合蛋白質が、恒常的にチロシンキナーゼを活性化し、細胞増殖、分化、アポトーシス等様々なシグナル経路に異常をもたらし、CMLの発症に重要な役割を果たしている。しかしながら、CML細胞において、BCR-ABL融合蛋白質の抗アポトーシス効果のシグナル経路はよくわかっていない。申請者は、BCR-ABL融合蛋白質の阻害剤投与により発現の上昇する分子RAB45を中心としたアポトーシス経路の詳細を明らかにした。慢性白血病細胞株(K562、Meg01、SHG3)および、ヒト検体(ALDH^{hi}/CD34⁺)において、ABL阻害剤STI571、AMN107、BMS354825を用いる事によりRAB45、BCR-ABL、survivin、XIAP、cIAP1、cIAP2、p38、caspase-3、BCL-2、caspase-9、PARP、BCL-xL発現の変化をRT-PCRおよびWestern blotで解析した。RAB45蛋白質はミトコンドリアの膜電位の低下をもたらすことによりCML細胞のアポトーシスを誘導することを示した。これらのRAB45によるIAP発現抑制、p38のリン酸化誘導は、対象群と比較してもRAB45がABL阻害剤によるp38を介したアポトーシス経路のエフェクター分子であることを証明するものである。さらにRAB45ノックダウン細胞ではABLキナーゼ阻害剤によるCML細胞増殖抑制効果は減弱した。

申請者らは本研究により、RAB45がABL-BCR阻害剤などの白血病治療薬の効果機序の中心的分子であり、臨床応用の可能性もあるとしており、本研究は、CMLの病態の解明ばかりでなく、治療抵抗性の症例などに対する新しい治療法の開発への重要な情報となり得るものである。

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 難波 宏樹 副査 峯田 周幸