

論文の内容の要旨

論文題名

Identification of the 1p36 breakpoint in human leukemia and establishment of an imatinib-resistant cell line for development of a novel therapeutic strategy

「ヒト白血病における 1p36 切断点の同定と新しい治療戦略の開発を目指したイマチニブ耐性細胞株の樹立」

指導教官 徳永勝士教授

東京大学大学院医科系研究科

平成 13 年 4 月入学

博士後期課程

国際保健学専攻

氏名：グエン・カン・トリ

要 約

染色体バンド 1p36 は色々な血液腫瘍に繰り返し認められる転座切断点である。本論文の第一パートでは、 $t(1;3)(p36;p21)$ 転座を持つ AML (M3) 患者における 1p36 転座切断点と、新たに樹立された $t(1;3)(p36;q26)$ 転座を持つ未成熟巨核球細胞株 HIG-Meg の 1p36 転座切断点の解析について述べた。この AML (M3) 患者では 1p36 転座切断点は 1p36.2、3p21 転座切断点は 3p21.3 であったが、この両切断点は佐藤らによって報告された $t(1;3)(p36;p21)$ 転座を持つ 2 症例における各々の切断点とは全く異なっていた。また、HIG-Meg 細胞株の 1p36 切断点は 1p36.3 であり、しかもサブテロメア領域、3q26 切断点は実際には 3q25.3 であり、BAC クローン RP11-290K4 内であった。これらの切断点は $t(1;3)(p36;q21)$ 転座の 1p36 切断点とも、3q21q26 症候群の 3q26 切断点とも異なっていた。これは $t(1;3)(p36;q25)$ 転座を持つ白血病とその切断点の分子レベル解析について記載した最初の報告である。これらの結果から、この白血病の進展に関与している遺伝子は転

座切断点より離れた位置にあり、しかも、*EVII* 遺伝子 (3q26)や*MEL1* 遺伝子 (1p36.3)ではない、未知の遺伝子であると考えられる。私はこの白血病の病態に関与している、または発現している遺伝子を同定する仕事にすでに着手している。

イマチニブ・メシレート (STI571, グリベック) はフィラデルフィア陽性の慢性骨髄性白血病や急性リンパ性白血病の治療に驚くべく効果を上げている。しかし、急性転化時のフィラデルフィア陽性慢性骨髄性白血病患者やフィラデルフィア陽性急性リンパ性白血病患者では、治療を続けているにも拘わらず、イマチニブ抵抗性を示す患者が観察される。本論文の第2パートでは、イマチニブ抵抗性細胞株 TCC-Y/T315I の樹立について述べる。TCC-Y/T315I 細胞株は親株である TCC-Y より樹立された株であり、ATP 結合部位に Thr315Ile 変異 (315 番目のアミノ酸がスレオニンから、イソロイシンに変異したもの) を持っている為にイマチニブに対する強い抵抗性を獲得している。この細胞株における Thr315Ile 変異とイマチニブ抵抗性レベルは6ヶ月間もの間、イマチニブ・フリーの培養条件においても変化せず、非常に安定であることが分かった。この細胞株は Thr315Ile 変異を持ち、安定したイマチニブ抵抗性を示す最初の細胞株である。TCC-Y/T315I 細胞株と親株 TCC-Y を使って、私はデブシペプチド (FK228) がイマチニブ抵抗性株の増殖を抑制すること、イマチニブとの併用で相加〜相乗的増殖抑制効果を発揮することを見出した。この結果は FK228 やその誘導体が、単独またはイマチニブとの併用でイマチニブ抵抗性の患者に対して、良い治療薬となりうる可能性があることを示している。