

審査の結果の要旨

氏名 成川 研介

本研究は、造血器腫瘍をはじめとした悪性腫瘍において、高発現と患者予後が相関する遺伝子である LRP16(leukemia related protein 16)の機能をレトロウイルスによる遺伝子導入法を用いて解析し、LRP16 遺伝子発現の抗がん剤および放射線感受性への関与を明らかにしたものであり、下記の結果を得ている。

1. マウス骨髄において、未分化血球から分化血球まで各分化段階での LRP16 遺伝子発現を定量 PCR にて解析した。その結果、未分化な造血幹/前駆細胞から骨髓球系、リンパ球系と分化した血球まで広く発現が認められることが示された。
2. 造血細胞において LRP16 を強制発現した時の表現型を解析するため、マウス B 前駆細胞由来細胞株である Ba/F3 にレトロウイルスを用いて LRP16 遺伝子を導入し、抗がん剤 (Ara-C、VP-16) 添加や放射線照射を行ったところ、LRP16 過剰発現群で Ara-C 抵抗性および放射線抵抗性の細胞増殖を認め、Annexin V 陽性細胞の減少から LRP16 高発現による抗アポトーシス作用が示された。
3. 造血細胞において LRP16 を発現抑制した時の表現型を解析するため、shRNA を用いて Ba/F3 における LRP16 発現抑制効果を解析した。その結果、LRP16 発現抑制 Ba/F3 は定常状態において正常対照と同様の細胞増殖を認めたが、Ara-C 存在下では明らかな増殖抑制を認めた。これは、Annexin V 陽性細胞の増加、Bcl2 の発現低下、Bclxl、Rad54、Xrcc2 の発現低下傾向で特徴づけられ LRP16 発現抑制によりアポトーシス亢進作用があることが示された。
4. LRP16 発現抑制の造血器腫瘍に対する効果を検証するため、LRP16 高発現マウスリンパ腫/白血病細胞株である L5178Y の LRP16 発現抑制効果を検証した。その結果、LRP16 発現抑制 L5178Y は定常状態において細胞増殖抑制作用があり、Ara-C 添加においても増殖抑制効果があることが示された。

以上、本論文は LRP16 遺伝子が造血細胞増殖に及ぼす影響を造血前駆細胞株、白血病細胞株で検証した結果、LRP16 高発現が Ara-C、放射線抵抗性を付与し、発現抑制が細胞増殖抑制と Ara-C 感受性増強に作用することを明らかにし、アポトーシス経路及び DNA 修復経路の関与が示唆された。特にリンパ腫/白血病細胞株 L5178Y においては、細胞増殖と Ara-C 感受性双方に LRP16 が関与することを明らかにした。

本研究の結果から、LRP16 高発現腫瘍に対して、既存の抗がん剤治療と LRP16 発現抑制の組み合わせが奏功することが予想され、難治性の造血器腫瘍の治療に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。