

Suppression of eIF4E expression by L-asparaginase

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2010-03-20 キーワード: 作成者: 簾藤, 紘子 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2000997

順天堂大学 博士 (医学)

氏名 簾藤 紘子

論文題目 Suppression of eIF4E expression by L-asparaginase
(L-asparaginase による eIF4E 抑制)

論文内容の要旨

Rapamycin は mammalian target of rapamycin (mTOR) のリン酸化活性を阻害する。これにより mTOR の基質である 4E-BP1 のリン酸化が阻害され eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) を保持して不活性型に保つために eIF4E による Cap 陽性 mRNA 群の蛋白への翻訳が抑制される。今回、我々は L-asparaginase と rapamycin の抗腫瘍効果の分子レベルでの作用点の差異について、細胞株 (Jurkat, NK-92, NK-YS) を用いてフローサイトメトリーおよびウェスタンブロット法で検討した。L-asparaginase は rapamycin と同様、Jurkat, NK-92, NK-YS いずれにおいても p70S6K や 4E-BP1 を抑制した。ただし Jurkat と NK-92, NK-YS とでは L-asparaginase の感受性に差があり、NK-92 や NK-YS では Jurkat と比較し 1000 分の 1 の濃度で効果を認めた。また L-asparaginase と rapamycin のアポトーシス誘導能を比較したところ、ほぼ同様の mTOR pathway 抑制濃度では、明らかに L-asparaginase のアポトーシス誘導効果が高かった。4E-BP1 の下流に存在する eIF4E の蛋白量減少とリン酸化抑制は L-asparaginase にのみ認められた。更にアポトーシスが惹起される原因を明らかにする目的で、代表的な抗アポトーシス蛋白群である Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1 を調べたところ、eIF4E によってその翻訳が促進されることが考えられる Mcl-1 が特異的に低下していた。従って L-asparaginase は、rapamycin と異なり、eIF4E 量の低下、eIF4E の下流に存在する蛋白である Mcl-1 を抑制しアポトーシスを誘導すると考えられる。また NK 細胞リンパ腫の検体で免疫染色を行い、eIF4E の発現を検討したところ、高い陽性率を認めた。この結果は、NK 細胞リンパ腫において L-asparaginase が有効であることの一因と考えられる。