

Sensitivity of SNX2-ABL1 toward tyrosine kinase inhibitors distinct from that of BCR-ABL1

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2014-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 富田, 理 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001566

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1503 号

Sensitivity of SNX2-ABL1 toward tyrosine kinase inhibitors distinct from that of BCR-ABL1

(SNX2-ABL1 はチロシンキナーゼ阻害剤に対して BCR-ABL1 とは異なる感受性を示す)

富田 理 (とみた おさむ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

一部の白血病では、染色体転座に起因するキメラ遺伝子の形成がその発症に関与している。チロシンキナーゼをコードする ABL1 遺伝子を含む BCR-ABL1 はその代表例であり、BCR と融合した ABL1 キナーゼが異所性かつ恒常的に活性化することが、白血病発症の病因と考えられる。同遺伝子を発現する急性リンパ芽球性白血病 (Ph1+ ALL) は非常に治療抵抗性であるが、近年のチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の治療への応用により、その早期予後は著しく改善している。また、最近、BCR 以外の遺伝子を融合パートナーとする ABL1 関連のキメラ遺伝子が相次いで報告されている。本研究では、2011 年に報告された ALL の新規 ABL1 関連キメラ遺伝子 SNX2-ABL1 の機能特性を明らかにするため、同遺伝子を導入した IL-3 依存性マウス ProB 細胞株 Ba/F3 の増殖能や TKI に対する感受性、細胞内タンパクのリン酸化について検討し、BCR-ABL1 を導入した細胞と比較した。

Ba/F3 に SNX2-ABL1 を強制発現することにより、BCR-ABL1 を強制発現させた場合と同様に IL-3 非依存性の増殖能が獲得され、白血病発症に関わる可能性が示唆された。また SNX2-ABL1 発現細胞に対して imatinib、dasatinib を投与することによりアポトーシスが誘導され、細胞増殖は抑制されたが、その感受性は BCR-ABL1 発現細胞よりも低く、特に dasatinib に対して相対的な抵抗性を示した。SNX2-ABL1 発現細胞の細胞内タンパクのリン酸化は、BCR-ABL1 発現細胞とは異なるパターンを示し、TKI による細胞内タンパクのリン酸化抑制の程度にも差が認められた。SNX2-ABL1 タンパクは ABL1 キナーゼ上の SH3 ドメインおよび SH2 ドメインの一部を含まない点で BCR-ABL1 とは構造的に異なっており、活性化させる刺激伝達経路も異なる可能性が考えられる。ABL1 関連キメラ遺伝子では、その構造によって TKI に対する感受性が異なる可能性があるため、キメラごとに、より有効な TKI を選択する必要性が示唆される。