

## 熊本大学学術リポジトリ

### Kumamoto University Repository System

Title	免疫調整薬(IMiDs)はDNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT)活性を阻害しPU.1発現を誘導する
Author(s)	遠藤, 慎也
Citation	
Issue date	2016-03-25
Type	Thesis or Dissertation
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2298/34588">http://hdl.handle.net/2298/34588</a>
Right	

## 遠藤 慎也 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

免疫調整薬(IMiDs)は DNA メチルトランスフェラーゼ(DNMT)活性を阻害し PU.1 発現を誘導する  
(IMiDs inhibit DNMT activity and result in PU.1 up-regulation in myeloma cells)

免疫調整薬 (IMiDs) は多発性骨髄腫の治療薬であり、骨髄腫患者の生存延長に寄与しているが、その作用機序については十分に明らかになっていない。本研究では、骨髄腫細胞株 U266、KMS12PE、骨髄腫患者から純化した CD138 陽性形質細胞を用いて免疫調整薬 (IMiDs) の作用機序について解析している。骨髄腫細胞株を IMiDs で 3 日間処理すると PU.1 発現が誘導される。これまでの研究から、骨髄腫細胞では PU.1 発現が低下しており、PU.1 発現を誘導すると細胞周期停止とアポトーシスを引き起こすことが明らかとなっている。そこで IMiDs 処理による PU.1 発現誘導機構を明らかにすれば、免疫調整薬 (IMiDs) の作用機序の解明につながる事が考えられる。解析を進めた結果、骨髄腫細胞株 U266、KMS12PE の PU.1 プロモーター領域では、脱メチル化されていることが明らかになった。DNA メチル化は DNMTs が主に関与していることから、IMiDs の DNMT 活性阻害作用を *in vitro* で調べたところ、既存の DNMT 阻害剤と同等の活性阻害作用があることが判明した。また、IMiDs 処理した骨髄腫細胞株のゲノム DNA のメチル化が解除されていることも明らかとなり、細胞周期・アポトーシス関連遺伝子の発現変化は脱メチル化剤 5-aza-2'-deoxycytidine で処理した際と同様であった。このように IMiDs の DNMT 活性阻害作用で DNA の脱メチル化が誘導されることから、多くの腫瘍抑制遺伝子の再活性化を促進すると考えられ、PU.1 もその 1 つであると考えられる。IMiDs は DNMT と直接結合することによって活性阻害していると考えられ、白血病や骨髄異形成症候群 (MDS) などでも利用可能な脱メチル化剤 5-aza-2'-deoxycytidine と作用機序が異なることから、IMiDs は多発性骨髄腫に限らず白血病や MDS において脱メチル化作用の強化という点で 5-aza-2'-deoxycytidine などとの併用療法が有効である可能性も示唆される研究である。本研究から、IMiDs は PU.1 発現が低下している骨髄腫細胞において DNMT 活性阻害による脱メチル化作用によって、プロモーター領域の脱メチル化を介して PU.1 発現を誘導し、抗骨髄腫効果を発揮する可能性があると言える。

発表では、上記にある研究結果についてまず説明があり、その後に質疑応答がなされた。主な、質問事項としては、1) PU.1 のエンハンサーのメチル化について、2) 脱メチル化に関わる TET 遺伝子について、3) 実際に IMiDs を使っている患者での PU.1 の発現について、4) 骨髄腫で死亡率が年々増加している原因について、5) 他の遺伝子のメチル化状態について、6) PU.1 がどのような経緯で発見されたのか、7) セレブロンとは何か、同定された経緯について、8) IMiDs での脳障害について、9) 今後どのように研究を展開していくかのプランについて、等、多角的な視点から多くの質問が出され、申請者からは概ねリーズナブルな説明がなされた。

本研究によって、免疫調整薬 (IMiDs) の作用機序の 1 つが DNA メチル化酵素阻害によるメチル化の低下にあることが明らかとなった。今後、この知見を使つての創薬開発が期待され、臨床への応用を考えると、本研究成果は重要な知見となり得る。以上より、学位に値すると判断された。

審査委員長 幹細胞誘導学担当教授

江良 扶実