

氏名	平出 智裕
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第455号
学位授与年月日	平成28年3月25日
審査委員	主査 教授 松本 健一
	副査 教授 松崎 有未
	副査 教授 京 哲

論文審査の結果の要旨

受容体型チロシンキナーゼFLT3はホモ二量体を形成することで造血幹細胞の未分化性維持や生存に必須のシグナルを伝達する。FLT3にはいくつかの変異が存在するが、FLT3/ITDは膜透過部位直下にリピート配列が挿入されることによりFLT3が持続的に活性化する変異である。急性骨髄性白血病 (AML) においては小児で10%、成人で30%がFLT3/ITD変異を持ち、これらの患者は予後不良であることが知られている。これまでに多くのFLT3/ITD阻害薬が開発されてきたが、初期には有効であるものの、長期的には耐性となり治療に至らないケースが多い。

本研究では網羅的遺伝子解析を行い、FLT3/ITD陽性AML患者白血病細胞とFLT3/ITDを導入した細胞株においては、FLT3/ITD陰性細胞に比べ、RUNX1の発現が有意に上昇していることを明らかにした。RUNX1は主に未熟な造血細胞の分化を制御する転写因子であるが、その機能喪失がAMLの発症に関与するために癌抑制遺伝子の役割を持つと考えられてきた。しかしながら、FLT3/ITD存在下でその発現が上昇していることは、逆にRUNX1が癌遺伝子として機能する可能性を示唆する。そこで、IL-3依存性に増殖する造血細胞(32D)に対し白血病患者に由来するFLT3/ITDを遺伝子導入することで、FLT3/ITDシグナル下流におけるRUNX1の機能を明らかにし、RUNX1が新たな治療標的になりうるかを検証した。

- ① FLT3/ITDを遺伝子導入後、32DはIL-3非依存的な増殖性を獲得した。
- ② この細胞にRunx1 shRNAを導入しノックダウンすると、細胞増殖が抑制されると共に顆粒球系への分化を促進し、自己複製能の指標である2次コロニー形成能が抑制された。
- ③ Runx1ノックダウンに加えてFLT3/ITD阻害薬AC220を併用すると、より効果的に細胞増殖が抑制された。
- ④ 低AC220存在下で人工的に誘導したAC220抵抗性FLT3/ITD導入細胞の増殖はRunx1ノックダウンにより完全に抑制された。

以上のことからFLT3/ITDは、RUNX1の発現上昇を介して細胞増殖、分化抑制、自己複製能を増強すること、AC220抵抗性の獲得にはRUNX1の発現が必須であることが明らかとなった。これらのデータは、FLT3/ITD下流ではRUNX1が癌遺伝子として機能しており、FLT3/ITD阻害剤抵抗性FLT3/ITD陽性AMLにおいて、RUNX1は新たな治療標的となりうることを示唆する。