

機関番号：15401
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2008 ～ 2010
 課題番号：20591128
 研究課題名(和文) 白血病幹細胞活性を規定するポリコーム遺伝子群の下流遺伝子解析と薬剤耐性機序の解析
 研究課題名(英文) Drug-resistant genes downstream of Polycomb group genes in leukemia stem cells
 研究代表者
 三原 圭一郎 (MIHARA KEICHIRO)
 広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教
 研究者番号：90363077

研究成果の概要(和文)：

BMI-1 強制発現した悪性リンパ腫(ML)細胞は抗癌剤に耐性であった。BMI-1 高発現 ML 細胞は Survivin 蛋白の発現が増強されていた。Survivin mRNA には変化なく、post-translational に制御されていた。抗癌剤耐性 ML 患者検体では BMI-1 および Survivin の発現が弱く、一方、抗癌剤耐性 ML 細胞では BMI-1、Survivin の発現は強かった。

研究成果の概要(英文)：

Lymphoma(ML) cells transduced with BMI-1 obtained resistance to anti-cancer drugs. Survivin was enhanced in cell lines overexpressing BMI-1. Intriguingly, survivin mRNA was not induced in transduced cell lines, leading to the post-translational regulation involved. The expression of BMI-1 and survivin was much higher in chemotherapy-resistant samples than that in chemotherapy-sensitive.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2009 年度	400,000	120,000	520,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目:内科系臨床医学・血液内科学

キーワード: BMI-1, Survivin, MDR

1. 研究開始当初の背景

B 細胞性悪性リンパ腫は高齢者では再発しやすく、び慢性大細胞型における 5 年無病生存率はリツキシマブが使用できる現在でも、50-60%前後にとどまる。我々は、ポリコム遺伝子群 BMI-1 が、急性骨髄性白血病の独立した予後因子であることを報告した(Leukemia, 2007)。

2. 研究の目的

悪性リンパ腫細胞における BMI-1 の発現と抗癌剤の耐性に着目し、BMI-1 が抗癌剤の標的分子になるかどうか検討することを目的とする。

3. 研究の方法

- 1) BMI-1 強発現悪性リンパ腫細胞株を作成。
- 2) さまざまな抗癌剤の感受性を調べる。
- 3) BMI-1 の標的抗癌剤耐性遺伝子、蛋白を調べる。
- 4) BMI-1 あるいはノックダウンをして確認する。
- 5) 臨床検体を用い、BMI-1 の発現により抗癌剤耐性・標的抗癌剤耐性遺伝子、蛋白の発現を検討する。

4. 研究成果

悪性リンパ腫細胞株(HT および RL)に BMI-1 を導入し、多種に及ぶ抗癌剤に対する反応性を検討した。Etoposide および oxaliplatin に対して BMI-1 高発現 HT および RL 細胞は耐性化傾向を示した。ところが、2 種類の悪性リンパ腫細胞株は BMI-1 の発現量には影響なく、irinotecan に対し耐性であった。次に、BMI-1 が抗癌剤耐性を誘導する機序を検討した。Etoposide および oxaliplatin は Survivin を標的とするため、Survivin 蛋白の発現を検討した。BMI-1 を強制発現した HT および RL 細胞は Survivin 蛋白の発現が enhance されていた。興味深いことに

Survivin mRNA の発現は変化なく、post-translational な制御によって起こっているものと考えられた。次に、抗癌剤耐性であった悪性リンパ腫患者由来3検体と抗癌剤感受性であった悪性リンパ腫患者由来 3 検体における BMI-1 および Survivin の発現を検討した。興味深いことに抗癌剤感受性悪性リンパ腫細胞は BMI-1 および Survivin の発現が弱く、一方、抗癌剤耐性悪性リンパ腫細胞では BMI-1、Survivin の発現は強かった。以上の解析結果は、BMI-1 が抗癌剤耐性機構にも関与していることを示唆するものであり、BMI-1 が抗癌剤の標的分子となりうることを示している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 9 件)

1. Ohta Y, Kitanaka A, Mihara K, Imataki O, Ohnishi H, Tanaka T, Taminato T, Kubota Y., Expression of CD38 with intracellular enzymatic activity: a possible explanation for the insulin release induced by intracellular cADPR. Mol Cell Biochem. 2011 in press (査読有)
2. Takei Y, Takigahira M, Mihara K, Tarumi Y, Yanagihara K., The metastasis-associated microRNA miR-516a-3p is a novel therapeutic target for inhibiting peritoneal dissemination of human scirrhous gastric cancer. Cancer Res. 2011 71 (4) :1442-53. (査読有)
3. Mihara K, Yanagihara K, Takigahira M, Kitanaka A, Imai C, Bhattacharyya J, Kubo T, Takei Y, Yasunaga S, Takihara Y, Kimura A., Synergistic and persistent effect of T-cell

immunotherapy with anti-CD19 or anti-CD38 chimeric receptor in conjunction with rituximab on B-cell non-Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2010 151(1):37-46. (査読有)

4. Nitta H, Mihara K, Sakai A, Kimura A., Expansion of CD8+ /perforin+ effector memory T cells in the bone marrow of patients with thymoma-associated pure red cell aplasia. Br J Haematol. 2010 150(6):712-5. (査読有)

5. Susaki K, Kitanaka A, Dobashi H, Kubota Y, Kittaka K, Kameda T, Yamaoka G, Mano H, Mihara K, Ishida T., Tec protein tyrosine kinase inhibits CD25 expression in human T-lymphocyte. Immunol Lett. 2010 4;127(2):135-42. (査読有)

6. Yanagihara K, Tsumuraya M, Takigahira M, Mihara K, Kubo T, Ohuchi K, Seyama T., An orthotopic implantation mouse model of human malignant pleural mesothelioma for in vivo photon counting analysis and evaluation of the effect of S-1 therapy. Int J Cancer. 2010 126(12):2835-46. (査読有)

7. Mihara K, Yanagihara K, Takigahira M, Imai C, Kitanaka A, Takahara Y, Kimura A., Activated T-cell-mediated immunotherapy with a chimeric receptor against CD38 in B-cell non-Hodgkin lymphoma. J Immunother. 2009 32(7):737-43. (査読有)

8. Bhattacharyya J, Mihara K, Yasunaga S, Tanaka H, Hoshi M, Takahara Y, Kimura A., BMI-1 expression is enhanced through transcriptional and posttranscriptional regulation during the progression of chronic

myeloid leukemia. Ann Hematol. 2009 88(4):333-40. (査読有)

9. Nakajima TE, Yanagihara K, Takigahira M, Yasunaga M, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Shimada Y, Mihara K, Ochiya T, Matsumura Y., Antitumor effect of SN-38-releasing polymeric micelles, NK012, on spontaneous peritoneal metastases from orthotopic gastric cancer in mice compared with irinotecan. Cancer Res. 2008 15;68(22):9318-22. (査読有)

[学会発表] (計 3 件)

1. Joyeeta Bhattacharyya, Keichiro Mihara, Motoaki Ohtsubo, Shin'ichiro Yasunaga, Yoshihiro Takihara, Masaharu Hoshi, Akiro Kimura., B-cell lymphoma cells overexpressing BMI-1 are correlated with drug resistance through enhanced expression of survivin and are effectively eliminated by T cells with anti-CD38 chimeric receptor. 52nd ASH Annual Meeting, Orlando, USA, 2010.12.6

2. ジョイータ・バタチャリーヤ, 三原圭一朗, 大坪素秋, 安永晋一郎, 星正治, 瀧原 義宏, 木村昭郎. B 細胞性リンパ腫における BMI-1 の高発現は Survivin の発現を促進し、抗癌剤耐性に関与する、第 71 回日本血液学会学術総会, 横浜, 2010.9.25

3. Joyeeta Bhattacharyya, Keichiro Mihara, Motoaki Ohtsubo, Shin'ichiro Yasunaga, Yoshihiro Takihara, Masaharu Hoshi, Akiro Kimura., Overexpression of bmi-1 is correlated with drug resistance in b-cell lymphomas through enhanced expression of survivin. ISEH2010, Melbourne Australia, 2010.9.17

6. 研究組織

(1)研究代表者

三原 圭一郎 (MIHARA KEICHIRO)
広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教
研究者番号:90363077

(2)研究分担者

瀧原 義宏 (TAKIHARA YOSHIHIRO)
広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授
研究者番号:60226967

(3)連携研究者

()

研究者番号: