

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26430171

研究課題名(和文) Hippo経路によるPh陽性白血病幹細胞維持の分子メカニズム

研究課題名(英文) Mechanism of Ph positive leukemia cell maintenance by Hippo pathway

研究代表者

岡部 聖一 (Okabe, Seiichi)

東京医科大学・医学部・講師

研究者番号：40366109

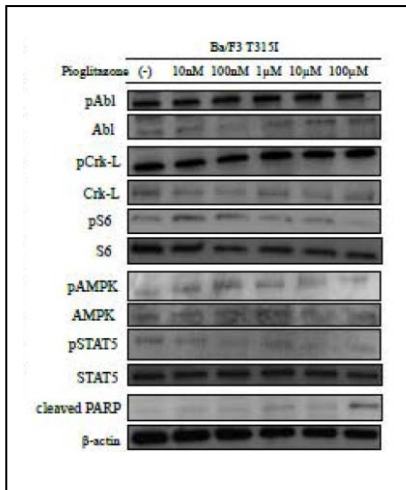
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：iPS細胞を作成、BCR-ABLの遺伝子を導入後、フェノタイプ、細胞増殖能、ABL阻害薬の関与について現在解析を行っている。次にAMPKとHippo経路の関連が報告されており、検討した。ピオグリタゾンにより、Ph陽性白血病細胞で濃度依存的に増殖抑制が確認され、AMPKのリン酸化がみられた。ピオグリタゾンとABL阻害薬を併用投与により、BCR-ABLの発現の低下した。ピオグリタゾンはPh陽性白血病細胞の治療となり得ることが示唆された。

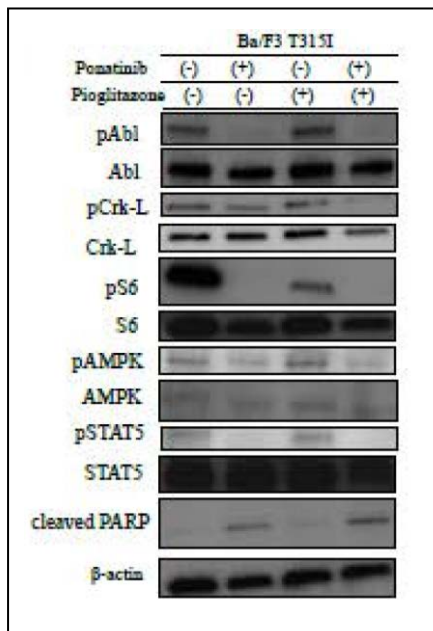
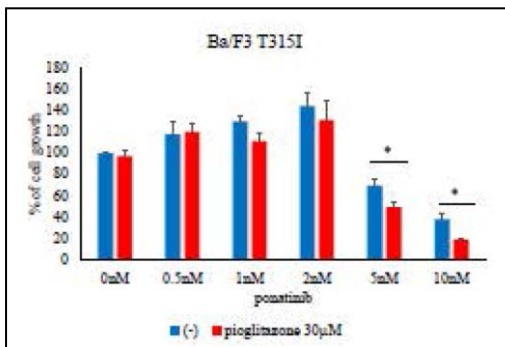
研究成果の概要(英文)：We made BCR-ABL positive iPS cells and analyze the phenotype, cell proliferation and efficacy of ABL inhibitors in iPS cells. Because the association between AMPK and Hippo pathway has been reported, we investigated the effect of AMPK on Ph-positive leukemia. Pioglitazone induced cell growth inhibition in a concentration-dependent manner in Ph-positive leukemia cells and enhanced AMPK phosphorylation. Co-treatment with pioglitazone and ABL inhibitor decreased the expression of BCR-ABL in CML patient. Pioglitazone may possess promising clinical relevance as a candidate therapeutic agent for Ph-positive leukemia in the future.

研究分野：血液腫瘍学

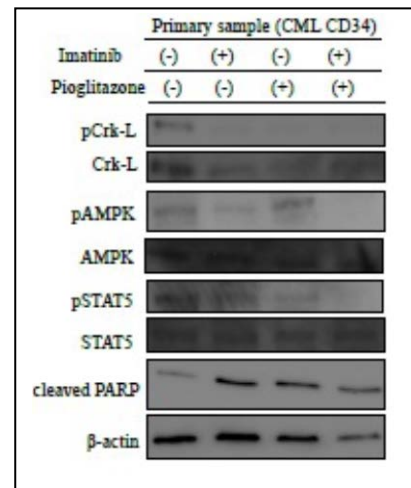
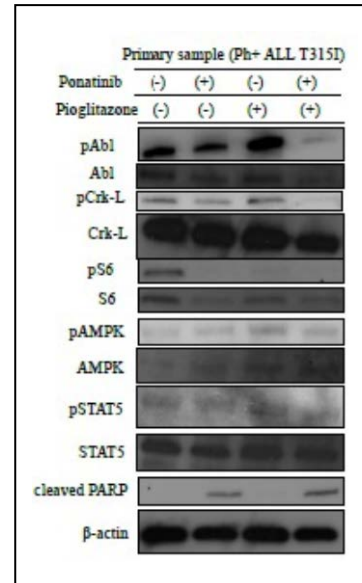
キーワード：AMPK



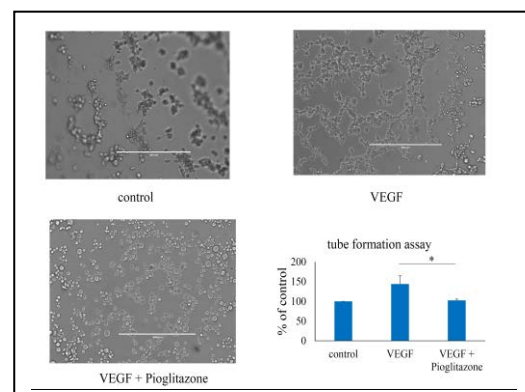
③ ピオグリタゾンと ABL 阻害薬の併用により、抗腫瘍効果が増強した。



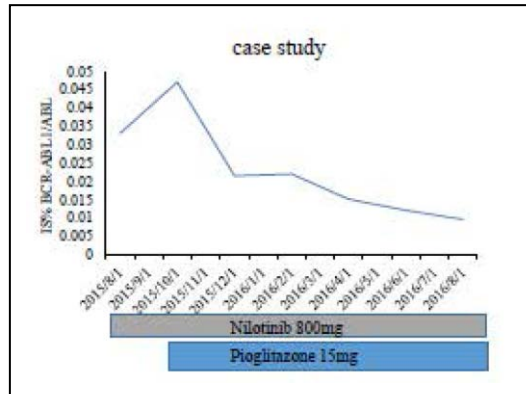
④ ピオグリタゾンと ABL 阻害薬の併用により、白血病細胞（プライマリーサンプル）への抗腫瘍効果が増強した。



⑤ 内皮細胞のチューブ形成について in vitro で解析した。ピオグリタゾン投与により、内皮細胞の血管形成・血管新生が抑制された。



⑥ 耐糖能異常のある、ABL 阻害薬の効果
 が不十分な CML 症例に対してピオグリタゾン
 を併用投与したところ、BCR-ABL の発現の低下
 が確認された。



以上より、AMPK の関連を明らかにした。

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 1 件)

1. Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Ohyashiki K. Targeting peroxisome proliferator-activated receptors: a novel strategy for Philadelphia chromosome-positive leukemia cells. Leuk Lymphoma. 2017 May 15: 1-3. 査読有り

[学会発表] (計 1 件)

1. 第 79 回日本血液学会学術集会 Okabe S, Tauchi T, Tanaka Y, Ohyashiki K. Targeting peroxisome proliferator-activated receptors: a novel strategy for BCR-ABL positive cells. 2017 年 10 月 20 日-22 日予定、東京

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 取得年月日：
 国内外の別：

[その他]
 ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡部 聖一 (OKABE, Seiichi)
 東京医科大学・医学部・講師
 研究者番号：40366109

(2) 研究分担者

伊藤 良和 (ITO, Yoshikazu)
 東京医科大学・医学部・教授
 研究者番号：10287120

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()