

学 位 論 文 の 要 旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 病態制御医学講座	氏 名	劉 冰
<p>主論文の題名</p> <p>A potential activity of valproic acid in the stimulation of interleukin-3-mediated megakaryopoiesis and erythropoiesis</p> <p>主論文の要旨</p> <p>Histone deacetylase (HDAC)阻害剤の抗腫瘍効果に関しては研究が進んでいるが、HDAC 阻害剤のヒト造血系への作用は十分に検討されていない。今回、一般に広く使用されており HDAC 阻害活性のあるバルプロ酸 (VPA)のヒト巨核球系および赤芽球系造血への作用を検討した。</p> <p>CD34⁺細胞をinterleukin-3 (IL-3)+c-kit ligand (SCF)を含む無血清培地に様々な濃度のVPAを加えて培養したところ、CD61⁺GPA⁺巨核球系、CD61⁺GPA⁺の巨核球系あるいは赤芽球系前駆細胞の生成を濃度依存的に促進した。この作用はVPAの薬理的濃度である 100 μg/mlでプラトーであった。一方、この濃度のVPAは、顆粒球系細胞の生成には抑制的に作用した。生成されたCD61⁺細胞は他の巨核球系マーカーであるCD41 が陽性でCD42 も一部陽性であった。IL-3+SCFにVPAを添加すると巨核球系前駆細胞の生成が促進されることは、培養細胞をさらにthrombopoietin (TPO)+SCFで再培養することにより確認された。同様の結果は、他のHDAC阻害剤であるFK228 でも観察された。また、VPAは、シグナル伝達に関与する受容体サブユニットであるβ鎖をIL-3 と共有するGM-CSF存在下においても、赤芽球系のみならず巨核球系前駆細胞の生成を促進した。</p> <p>VPAは 20% fetal calf serum (FCS)を含む血清培地においても、IL-3+SCF存在下でCD34⁺細胞からのCD61⁺あるいはGPA⁺細胞が生成を促進し、さらに、貧血あるいは血小板減少をきたしている 3 例の骨髓異形成症候群患者由来のCD34⁺細胞の培養においても同様の作用を示した。</p> <p>GATA-1 は巨核球系および赤芽球系細胞の主に分化に、GATA-2 は増殖に関与する転写因子であることが知られている。CD34⁺細胞をIL-3+SCFで培養し、これらの遺伝子のmRNAの発現を調べたところ、VPA添加によりGATA-1 の発現には変化はみられなかったが、培養 1 日および 3 日後のGATA-2 の発現の増加がみられた。一方、顆粒球系細胞の分化・増殖に関与するC/EBPαの発現に変化はなかった。</p> <p>これらの結果から、VPA による HDAC 活性の阻害は、GATA-2 遺伝子発現の促進などの機序を介してIL-3のヒト巨核球系および赤芽球系造血への作用を増強させることが示された。HDAC 阻害剤を用いた造血不全患者に対する新たな治療法の可能性が期待される。</p>			

(注) 2, 0 0 0 字以内にまとめて記入すること。