骨髓異形成症候群の細胞株に対するメチル化阻害薬 5-aza-2'-deoxycytidineの脱メチル化作用

西 理恵¹⁾ 山内 高弘¹⁾ 通山 薫²⁾
上田 孝典¹⁾

目 的

ピリミジンヌクレオシドアナログ, 5-aza-2'-deoxycytidine (デシタビン) は, DNA メチル化阻害薬である. 近年, 骨髓異形成症候群 (MDS) において, DNA の高メチル化の病態への関与が示されメチル化阻害薬の効果が注目されている. しかしながら, 同薬のMDSにおける標的遺伝子をはじめとする詳細な機序は未だ十分解明されていない. そこで私たちは, MDS患者から樹立された細胞株 (MDS-L) を使用し, デシタビン作用時の細胞学的, 分子生物学的変化および脱メチル化作用について検討した.

方 法

通常DNA メチル化阻害薬の効果は6~8サイクルで得られることからMDS-L細胞株に, 低用量のデシタビンを添加継続, 6ヵ月以上培養した細胞 (MDS-L-DACとする) において分子細胞学的解析及び脱メチル化作用の検索を行った. DNA メチル化のデータ解析をし, 脱メチル化が

あった遺伝子の発現をWestern blotで確認した.

結 果

すでに報告したが, MDS-L-DACは細胞周期の遅延, アポトーシス誘導, CD34とWT1発現レベルの低下, 形態的に分化傾向が見られた. デシタビンを添加することによってプロモーター領域に脱メチル化が見られる遺伝子は, membrane-spanning 4-domains subfamily A member 3 (MS4A3), Prostate apoptosis response 4 (Par-4), CD40 ligand (CD40LG) であった. これらの遺伝子の発現はWestern blotにて認められた.

考察と結論

MDS-L細胞株はデシタビンにより細胞形態の変化, アポトーシス誘導, 表面マーカーの変化とともに, プロモーター領域の脱メチル化に伴うタンパク発現が認められた. 本薬の抗腫瘍効果に関連する細胞応答である可能性が示唆された.

1) 福井大学 内科学(1)

Rie Nishi, Takahiro Yamauchi, Takanori Ueda

2) 川崎医科大学 検査診断学

Kaoru Toyama