

京都大学	博士（医学）	氏 名	陳 喆
論文題目	Thioredoxin binding protein-2 (TBP-2/VDUP1/TXNIP) regulates T cell sensitivity to glucocorticoid during HTLV-I-induced transformation (Thioredoxin binding protein-2 (TBP-2/VDUP1/TXNIP)はHTLV-I によるトランスフォーメーションの過程において T 細胞のグルココルチコイドに対する感受性を制御する)		
(論文内容の要旨)			
グルココルチコイドは成人T細胞白血病（ATL）を含む血液悪性疾患の多剤併用療法に広く使われているが、アレルギー免疫治療におけると同様に白血病治療経過中に生じるグルココルチコイド耐性の機構は不明である。この耐性獲得の分子機構を解明するため、成人T細胞白血病の原因ウイルスであるヒトT細胞白血病ウイルスI型（HTLV-I）に感染したT細胞株を用いて、インターロイキン-2（IL-2）依存性増殖期からIL-2 非依存性増殖期に移行するトランスフォーメーションの過程を解析した。このトランスフォーメーションは、チオレドキシン（TRX）に結合する癌抑制因子で、脂質代謝の調節因子でもある thioredoxin binding protein-2 (TBP-2)/vitamin D₃ up-regulated protein 1 (VDUP1)/thioredoxin interacting protein (TXNIP)の発現消失と密接に関連する事が我々や他の研究グループにより明らかにされている。そこで本研究では、TBP-2 がATL細胞においてグルココルチコイドによるアポトーシス誘導に関与する仮説を検証した。IL-2 依存性増殖期では、デキサメサゾン、TBP-2 の発現とアポトーシスを誘導し、TBP-2 の発現誘導とアポトーシスの誘導はグルココルチコイド受容体阻害薬RU486 により阻害された。また、TBP-2 のノックダウンはグルココルチコイドにより誘導されるアポトーシスを消失させた。IL-2 非依存性増殖期では、グルココルチコイド受容体とTBP-2 の発現は抑制されており、グルココルチコイドによるアポトーシスは見られなかった。更に、グルココルチコイド受容体の強制発現はグルココルチコイド感受性を回復させ、TBP-2 の誘導剤であるsuberoylanilide hydroxamic acid (SAHA)はその感受性をさらに増強した。また、TBP-2 を過剰発現させると、IL-2 非依存性増殖を示すATL細胞株のアポトーシスを誘導した。これらの結果より、ATL細胞において、グルココルチコイドによりTBP-2 の発現が誘導され、TBP-2 がアポトーシスを誘導する経路の存在が強く示唆された。 本研究において、TBP-2/VDUP1/TXNIPがグルココルチコイドにより誘導されるアポトーシスの重要な制御分子の一つであり、成人T細胞白血病や血液悪性疾患の治療での懸案であるグルココルチコイド耐性克服の新たな分子標的となる可能性が示された。			

（論文審査の結果の要旨） グルココルチコイドは成人 T 細胞白血病（ATL）を含む血液悪性疾患の治療に広く使われているが、治療経過中に生じるグルココルチコイド耐性機構は不明である。この耐性獲得の分子機構を解明するため、ATL の原因ウイルスであるヒト T 細胞白血病ウイルス I 型（HTLV-I）感染細胞株を用いて、インターロイキン-2（IL-2）依存性増殖期から IL-2 非依存性増殖期に移行するトランスフォーメーションの過程において、グルココルチコイドによるアポトーシス誘導における thioredoxin binding protein-2（TBP-2）の役割を解析した。IL-2 依存性増殖期では、デキサメサゾンは、TBP-2 の発現とアポトーシスを誘導し、それらの誘導はグルココルチコイド受容体阻害薬により阻害された。また、TBP-2 のノックダウンはグルココルチコイドにより誘導されるアポトーシスを消失させた。一方、IL-2 非依存性増殖期では、グルココルチコイド受容体と TBP-2 の発現は抑制されており、グルココルチコイドによるアポトーシスは見られなかった。グルココルチコイド受容体の強制発現はグルココルチコイド感受性を回復させ、TBP-2 の誘導剤である suberoylanilide hydroxamic acid はその感受性をさらに増強した。また、TBP-2 を過剰発現させると、アポトーシスを誘導した。これらの結果より、HTLV-I 感染細胞株において、グルココルチコイドにより TBP-2 の発現が誘導され、TBP-2 がアポトーシスを誘導する経路の存在が強く示唆された。 以上の研究は血液悪性疾患経過中のグルココルチコイド耐性機構の解明に貢献し、ATL を含む血液悪性疾患の治療法の開発に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 23 年 2 月 14 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日： 2011 年 2 月 23 日 以降