福島県立医科大学 学術機関リポジトリ

FUKUSHIMA MEDICAL UNIVERSITY

Title	The BCR/ABL tyrosine kinase inhibitor, nilotinib, stimulates expression of IL-1β in vascular endothelium in association with downregulation of miR-3121-3p(内容・審査結果要旨)
Author(s)	助川, 真純
Citation	
Issue Date	2017-09-27
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/728
Rights	© 2017. This accepted manuscript version is made available under the CC-BY-NC-ND 4.0 license. Published version: Leuk Res. 2017 Jul;58:83-90. doi: 10.1016/j.leukres.2017.05.005
DOI	
Text Version	ETD

This document is downloaded at: 2024-04-29T03:36:06Z

Fukushima Medical University

論 文 内 容 要 旨

氏名（しめい）	助川（すけがわ） 真純（ますみ）
学位論文題名	BCR/ABL チロシンキナーゼインヒビターであるニロチニブは miR-3121-3p の発現減弱を介して血管内皮細胞での IL-1βの発現を亢進する

BCR/ABL チロシンキナーゼインヒビター(tyrosine kinase inhibitors: TKI)は、慢性骨髄性白血病(Chronic myelogenous leukemia: CML)の予後を劇的に改善した。しかし近年、TKI 内服患者で虚血性心血管イベントの発症頻度が増加する可能性が報告され臨床的な問題となっている。特にニロチニブを内服する患者でその発症頻度が高いと報告されているが、TKI が血管内皮細胞障害を引き起こす分子機構は明らかにされていない。

炎症性サイトカインである、tumor necrosis factorα (TNFα) や interleukin-1β (IL-1β) は、血管内皮細胞上に接着分子の発現を増加させ、白血球や血小板を動員して血管内皮細胞障害を引き起こす。障害された血管内皮細胞は、トロンボモジュリンの発現を細胞表面から失い、トロンボモジュリン/活性化プロテイン C による抗凝固システムが破綻し、血栓形成が起こる。マイクロ RNA (miRNA) は非プロテインをコードする 19～25 のヌクレオチドで構成され、遺伝子の 3'- 非翻訳領域(3'-untranslated region: 3'-UTR)に結合することで、変性、転写抑制により、その発現を抑制する。miRNA の調節不全は、炎症性疾患、癌、心血管疾患等、様々な疾患で報告されている。今回我々は、TKI が血管内皮細胞におけるサイトカイン、miRNA や接着分子の発現に及ぼす影響を検証し、TKIs が血管内皮細胞障害を引き起こす機序の解明を試みた。

まず、ヒト血管内皮細胞由来の EA.hy926 細胞を各種 TKI(イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ポナチニブ)の存在下で培養後、様々なサイトカインの発現レベルの変化を qPCR で検討した。その結果、ニロチニブのみが IL-1βの発現を時間及び濃度依存的に誘導した。それと並行して EA.hy926 細胞上に ICAM1 などの接着分子の発現が誘導され、単核球が内皮細胞上に接着することも確認された。次にデータベースを用いて、IL-1βの発現を制御している miRNA の探索を行った。その結果 miR-3121-3p が IL-1β遺伝子の 3'-UTR 上に結合することが解った。血管内皮細胞をニロチニブに暴露すると、細胞内での miR-3121-3p の発現は減弱した。miR-3121-3p を内皮細胞に強制発現すると IL-1βの発現は低下し、一方、RNA 干渉を用いて miR-3121-3p の発現を減弱すると IL-1βの発現は増加した。すなわち、ニロチニブは、血管内皮細胞における miR-3121-3p の発現減弱を介して IL-1βの発現を亢進させ、接着分子の発現を増強していることが示唆された。この機序により炎症細胞が血管内皮細胞へ接着しやすい状況が引き起こされ、最終的にプラーク形成を誘導している可能性が考えられた。

学位論文審査結果報告書

平成 29 年 6 月 28 日

医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名：血液内科学講座　助川　真純先生

The BCR/ABL tyrosine kinase inhibitor, nilotinib, stimulates expression of IL-1β in vascular endothelium in association with downregulation of miR-3121-3p
（BCR/ABL チロシンキナーゼインヒビターであるニロチニブは、miR-3121-3p の発現減弱を介して血管内皮細胞での IL-1β の発現を亢進する）

BCL/ABL チロシンキナーゼがインヒビター（TKI）は慢性骨髄性白血病（CML）の予後を改善した薬剤であるが、その中でもニロチニブは、治療効果が最も高い薬剤であるが、有害事象としての虚血性心血管イベントも他の TKI に比べても高いことが知られている。
本研究では、ニロチニブ心血管イベントを引き起こす分子機構を解析した。ヒト血管内皮細胞株である EA・hy926 細胞を各種 TKI で培養し、様々なサイトカインの遺伝子発現およびその産生を検討した結果、TKI の中でニロチニブのみが IL-1βの mRNA 産生を誘導した。さらに、IL-1βは、EA・hy926 細胞上に ICAM-1 などの接着分子の発現を誘導し、血管内皮細胞への単核球の接着を誘導することを確認した。IL-1βの発現を制御しているマイクロ RNA（miRNA)をデーターベースで検索したところ、miR-3121-3p が IL-1β遺伝子の 3'-UTR に結合すること、ニロチニブが血管内皮細胞の miR-3121-3p 発現減弱を介して IL-1β発現を誘導することを明らかにした。これら一連の研究結果により、IL-1βの発現は、エピノゲムレベルで miR-3121-3p で発現が制御されており、ニロチニブは、miR-3121-3p の発現を減弱させることで、IL-1βの発現を促し、心血管イベントにつながることが示唆された。これら研究成果は、TKI の虚血性心血管イベントの発生機序、予防を考える上で重要な知見で病態解明につながる研究内容で、本学学位授与に値するものと考えられる。なお，申請者は審査会で指摘された様々なポイントについて逐一レスポンスをしており，この点も高く評価する．

主査　リウマチ膠原病内科学講座　教授　右田　清志
副査　循環器内科学講座　准教授　石田　隆史
副査　病理病態診断学講座　教授　橋本　優子