

27H-pm04S

成人ヒト T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) 発がんにおける SOX4 の役割の解明
○小森 悠平¹, 樋口 智紀², 松尾 一彦¹, 義江 修², 中山 隆志¹ (¹近畿大薬, ²近畿大医)

【背景・目的】 これまでに我々は、成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) において Fra-2 が異所性に発現し、ケモカイン受容体 CCR4 の発現誘導や細胞増殖促進に寄与することを明らかにしてきた。また、Fra-2 の下流標的遺伝子として転写因子 SOX4 を同定した。今回我々は、ATLL 発がん機構における Fra-2-SOX4 経路の役割を解明するために、ATLL における SOX4 の発現解析、Fra-2 による SOX4 発現制御機構の解析および SOX4 の細胞増殖に関わる分子機構の解析を行った。

【方法・結果・考察】 まず ATLL 患者の血液、皮膚組織における SOX4 の発現を RT-PCR 法ならびに組織染色法において解析したところ、SOX4 が構成的に発現することが明らかとなった。また、ATLL 細胞株を用いた SOX4 のプロモーター解析により、Fra-2 が SOX4 発現を直接的に誘導することが明らかとなり、SOX4 に対する siRNA を用いた発現阻害実験により、SOX4 は ATLL の細胞増殖に寄与することが判明した。次に、DNA マイクロアレイを用いて ATLL 細胞株における SOX4 の下流標的遺伝子を探索したところ、GCKR、NAP1 および HDAC8 を同定した。近年、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤が抗腫瘍効果を示すことが報告され、HDAC ファミリー分子は抗腫瘍薬の標的候補として注目を集めている。我々は HDAC8 が ATLL 細胞に異所性に発現し、その発現は SOX4 によって誘導されること、また、HDAC8 は ATLL 細胞株の細胞増殖を促進することを明らかにした。

以上の結果から、Fra-2-SOX4 経路は HDAC8 の発現を誘導することで、ATLL 発がんにおいて重要な役割を果たしていることが示された。現在、血液腫瘍における HDAC 阻害剤の臨床治験が進行中であり、ATLL においても HDAC8 は有用な治療標的分子となる可能性が極めて高いと推察される。