

- (乳腺科) ○小松誠一郎、河野 範男
 (生化学) 宮澤 啓介、森谷 昇太、友田 燐夫
 (医学部 6 年) 高瀬 晶子
 (医学総合研究所) 稲津 正人
 (人体構造学) 内藤 宗和、伊藤 正裕

- (3) アルツハイマー病治療薬を目指した金属捕捉能と触媒的抗酸化能を同時に有する新規メタルトラップ型ダイマー抗酸化剤の開発
 (化学) ○増井 大
 (首都大学東京 分子応用化学) 朝山章一郎、川上 浩良

■シンポジウム

テーマ：感染症防止対策および治療に関する最近のトピックス

一般演題：P1-1～P1-20、P2-21～P2-41、P3-42～P3-62

P1-1

アザシチジン耐性株の樹立とその細胞学的特性

(医学総合研究所)

○今西 哲、小林 千晶、大屋敷純子
 (先端分子探索寄附講座)

梅津 知宏

(内科学第一)

大屋敷一馬

【背景と目的】 アザシチジン (AZA) は DNA メチル化を標的とする、新しいタイプの抗がん剤である。国内でも骨髄異形成症候群の治療に用いられているが、短期間の使用で不応となる例もあり、耐性の克服が求められている。そこで、AZA 耐性の機序解明、耐性マーカーの探索を目的として以下の検討を行った。

【方法】 ヒト白血病細胞株 U937 に AZA を 0.1 μ M から 3 μ M まで漸増的に添加し、耐性株を得た後、親株との分子細胞生物学的性状の比較を行った。

【結果と考察】 U937 より得られた AZA 抵抗性細胞株 (R-U937) は、WST-8 assay の結果、20 μ M の AZA を添加しても R-U937 の viability に影響は見られず、AZA と同様に DNA メチル化を阻害するデオキシアザシチジン (DAC) に対しても強い耐性を認めた。DNMT1、DNMT3A のタンパク量は、U937

に AZA を添加した場合は DNMT1、DNMT3A の発現量が減少するのに対して、R-U937 では U937 に比べて DNMT1 のタンパク量が増加する一方、DNMT3A のタンパク量はおよそ 50% にまで減少していた。メチル化 DNA アレイを用いた解析の結果、R-U937 の DNA はゲノム全域に亘って低メチル化している一方で、一部の CpG 領域が高メチル化していることが明らかになった。mRNA の発現プロファイルでは、mRNA 発現と DNA メチル化の関連は一部の遺伝子で明らかであったが、多くの遺伝子では明確な関連が見られなかった。今回の検討より、R-U937 は脱メチル化剤の耐性機序解明に有用な細胞株と考えられ、その遺伝子発現制御には、ヒストン修飾の関与も示唆された。