

c-ABL tyrosine kinase modulates p53-dependent p21 induction and ensuing cell fate decision in response to DNA damage

著者	Udden S. M. Nashir
号	83
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3214号
URL	http://hdl.handle.net/10097/58104

氏名	エスエム ナシール ウデン S. M. Nashir Udden
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	2014年3月26日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	c-ABL tyrosine kinase modulates p53-dependent p21 induction and ensuing cell fate decision in response to DNA damage (c-ABL チロシンキナーゼは p53 依存性の p21 誘導を介して DNA 損傷応答における細胞運命決定を制御する)
論文審査委員	主査 教授 Masanobu Satake 教授 Manabu Fukumoto 教授 Kozo Tanaka

論文内容要旨

The c-ABL non-receptor tyrosine kinase is a pivotal upstream positive modulator in cellular response to DNA damage, which attributes to the activation of p53 family proteins, hence the expression of p53 target proteins promoting DNA repair, growth arrest or apoptosis. However, a comprehensive understanding of the role of c-ABL kinase in p53-dependent transcription of p21^{CIP1/WAF1} and ensuing cell fate decision is still obscure. Here, I demonstrate that c-ABL tyrosine kinase regulates p53-dependent induction of p21. As a result, it modulates cell fate decision by p53 in response to DNA damage differently according to the extent of DNA damage. When human cancer cells were treated with DNA damaging agent, adriamycin (0.08 µg/ml), p21 was induced following p53 induction. Owing largely to p21, a substantial fraction of cells treated with adriamycin were blocked at the G2 phase of the cell cycle and most cells eventually became senescent. When these cells were simultaneously treated with a c-ABL kinase inhibitor, STI571, or a c-ABL-specific siRNA along with adriamycin, the p53-dependent p21 induction was dramatically diminished, even though p53 is substantially induced. Accordingly, G2-arrest, and cellular senescence largely dependent on p21 was substantially abrogated. On the contrary, when cells were treated with a relatively high dose of adriamycin (0.4 µg/ml) cells became apoptotic, and the simultaneous presence of a c-ABL kinase inhibitor STI571 augmented the extent of apoptosis. I speculate this is due to abrogation of p53-dependent p21 induction, which leads to elimination of anti-apoptotic function of p21. In conclusion, c-ABL appears to promote senescence or inhibit apoptosis, depending on the extent of DNA damage. These findings suggest that the combined use of ABL kinase inhibitor and DNA damaging drug in chemotherapy against tumors retaining wild type p53 should be carefully designed.

審査結果の要旨

c-ABL tyrosine kinase modulates p53-dependent p21 induction and ensuing cell fate decision in response to DNA damage
博士論文題目 (c-ABLチロシンキナーゼは、p53依存性のp21誘導を介して、DNA損傷応答における細胞運命決定を制御する。)

所属専攻・分野名 医科学専攻・免疫遺伝子制御研究 分野

氏名 エスエム ナシール ウデン

DNA 損傷刺激を受けると細胞は、DNA 損傷を修復する為に増殖を一旦停止するか、修復しきれずにアポトーシスに陥る。この細胞応答は、損傷刺激に対して先ず p53 ファミリー・タンパク質が、引き続き p53 の標的タンパク質が発現誘導されることによって起こる。ここで c-ABL キナーゼは、p53 ファミリーの誘導を上流で制御している因子である。学位論文申請者は、p53 依存性に p21^{CIP1/WAF1} が誘導される場合における c-ABL キナーゼの役割と、細胞運命決定における意義につき、検証した。そして c-ABL が、DNA 損傷の程度に応じて p53/p21 カスケードを調節しており、その結果として細胞運命を左右することを見出した。ヒト・ガン細胞を、DNA 損傷薬剤であるアドリアマイシンの低濃度 (0.08 μg/ml) で処理すると、p53 に引き続き p21 が発現誘導される。そして細胞の大部分が G2 期に停止し、最終的には老化状態に陥る。細胞をアドリアマイシンと同時に、c-ABL キナーゼ阻害剤である STI571 で処理したり、siRNA により c-ABL をノックダウンした細胞をアドリアマイシン処理した場合には、p53 は誘導されても p21 は誘導されず、G2 期停止と細胞老化は起こらない。従って c-ABL は、p53 依存的に p21 が誘導されるのに必要な因子であることが分かる。他方、細胞を高濃度 (0.4 μg/ml) のアドリアマイシンで処理した場合には、細胞はアポトーシスを起こすが、細胞を STI571 で同時に処理しておく、アポトーシスの程度が亢進する。c-ABL 活性がないと、p53 依存性の p21 誘導がなくなり、結果として p21 の抗アポトーシス作用が消失するからと考えられる。以上を要約すると c-ABL は、DNA 損傷の程度に応じて、細胞老化を促進したり、或いはアポトーシスを抑制するように機能している。本研究の結果は単に、細胞の運命決定における c-ABL の役割という、分子細胞生物学上の問題解決にのみ止まるものではない。野生型 p53 が保持されているがんの場合、DNA 損傷性抗がん剤と STI571 の併用に関して注意喚起するものであり、臨床的にも意義ある発見である。よって、本論文は博士(医学)の学位論文として合格と認める。