



第60回NM-GCOEセミナー

James Douglas Engel 先生

(University of Michigan Medical School・教授)

2011.12.17
医学部1号館
第2セミナー室



~Modulating epigenetics to treat the first, and most prevalent, inherited human disease~

本セミナーでは、ミシガン大学より James D. Engel 先生が来日され、赤血球分化におけるグロビン遺伝子発現制御の分子機構と、その破綻に起因する血液疾患、またそのような疾患の治療法となり得るグロビン遺伝子のケミカルインデューサーの探索について、Engel 先生の研究成果を交えた最新の知見をお話していただきました。グロビン遺伝子の発現異常が関与するサラセミアや鎌状赤血球症といった疾患は日本ではあまり多くはありませんが、世界的にはアフリカ系人種を中心に高頻度で認められ、非常に活発な研究分野となっています。そのような中で最前線を行く先生は、転写因子 TR2/TR4 を介した、胎児型グロビン遺伝子の抑制機構について精力的に研究され、TR2/TR4 と共に働く共役因子として DNMT1 や LSD1 等の関与を見いだした、とのことでした。私自身、発生段階でダイナミックに切り替わっていくグロビン遺伝子群の発現については、現象としては非常にわかりやすい反面、その複雑な制御機構の全貌を解明するにはまだまだ時間がかかると感じています。転写因子機能の解析からその一端を紐解く Engel 先生の研究成果は、転写因子研究をしている身として、大変興味深いものでした。また、グロビン遺伝子制御における LSD1 の阻害剤として Tranylcypromine を新規に同定し、胎児型グロビン遺伝子の発現誘導に成功したとのことでした。鎌状赤血球症の中で、高胎児ヘモグロビン血症(HPFH)を伴う患者では、鎌状赤血球症状が軽減されることが知られており、出生後では本来ほとんど発現していない胎児型グロビンの発現を誘導することにより、鎌状赤血球症の治療法が可能になると見込まれています。そのため、分子標的薬の創造にも繋がる Engel 先生の一連の研究成果は、分子遺伝学的な発見というだけにとどまらない、臨床血液学の立場からも大きなインパクトを与えるものであると感じました。私自身



も医学研究に携わる以上、社会的なニーズと、それに応える意義というものを見越しながら研究をしていきたいと思いました。

長谷川 敦史
(医化学分野・大学院生)

大学院生の感想



■鎌状赤血球貧血症のことは知識の上では知っていましたが、日本ではあまり見られない病気なので、世界の医療において大きな問題となっていることは初めて知りました。鎌状赤血球貧血のような昔から知られている病気の背景に、DNAやヒストンのエピジェネティック修飾に関わる因子が関与していることがわかり、大変有意義なセミナーでした。従来使われてきた治療薬が機序不明で半分の患者にしかならないという点も興味深い点ですが、本セミナーでお聞きしたような研究成果によって、今後より良い治療が開発されていくことと思います。

■「サラセミアや鎌状赤血球症は最も患者数が多い遺伝病として知られ、重篤な患者は死に至る。患者の症状を緩和するためには、遺伝子変異をもつα-グロビンの代わりに、胎児型グロビンを発現させれば良い。しかし、成人では胎児型グロビンの発現は抑制されているため、如何にしてこの胎児型グロビンの発現を誘導するかが、治療法のポイントであった。Engel 博士は、胎児型グロビンの発現抑制に関わる転写複合体から、治療の新規標的分子「LSD1」を単離し、「LSD1」阻害薬で処理した血球細胞株では胎児型グロビンの発現が上昇することを丁寧に示された。Engel 博士の仕事は、臨床応用へつながる基礎医学研究の教科書的な研究例だと感じました。講演中に Engel 博士が仰られた、「このスライドに示された結果を得るのに、20年の歳月を要した」という件に、基礎医学研究の重要さと困難さが身に染みて、非常に感銘を受けました。Engel 博士の研究成果が一日でも早く臨床現場に活かされることを期待しています。



司会の
本橋先生

