



自治医科大学大学院医学研究科

# News Letter

5 April

2010

Vol.6

## 難治性血液がんである多発性骨髄腫の新たな治療標的分子を発見

分子病態治療研究センター幹細胞制御研究部古川雄祐教授に伺いました。

### 今回の発見の概略を教えてください

多発性骨髄腫は、免疫グロブリン産生細胞である形質細胞ががん化したもので、抗癌剤や幹細胞移植などの治療が効かず、治療成績はきわめて不良です。病気が進行すると骨痛や腎障害を合併し、多大な苦痛を伴うため、有効な治療法の開発は大きな意義があります。最近、プロテアソーム活性を阻害する薬剤であるボルテゾミブがこの病気に非常に良く効くことが明らかになり、治療に革命をもたらすものと期待されております。ボルテゾミブは骨髄腫細胞に著明な細胞死を誘導しますが、そのメカニズムは不明でした。このほど幹細胞制御研究部では、菊池講師を中心としてボルテゾミブの作用機序に関する研究を行い、遺伝子発現制御に必須の酵素であるヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase [HDAC]) の抑制が重要であることを明らかにし、米国血液学会誌 BLOOD に発表しました (1)。

### ヒストン脱アセチル化酵素とはどのようなタンパク質なのでしょう？

ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) は、その名のとおりコア・ヒストンのN末端に存在するリジンからアセチル基を除去する酵素です。図1左に示すように、ヒストンのN末端はDNAに絡みつくように外側に飛び出しており(赤い部分)、DNAとコア・ヒストンの結合を強固にします。その結果、転写活性化因子やRNAポリメラーゼがアクセスしにくくなり、遺伝子発現は抑制されます。末端部分のリジンがアセチル化されていると、荷電が中和されてDNAとの結合が緩み、遺伝子発現が促進されます(図1右)。HDACはこのアセチル基を除去することでDNAとヒストンの結合を強固にし、遺伝子発現を抑制します。当研究部ポスドクの和田博士は大学院在籍時に、造血幹細胞においてはHDACの発現が抑制されており、多能性(多様な遺伝子の発現)の維持に重要な役割を果たしていること、急性白血病においてはHDACが強発現しており、分化の停止に関与していることを見いだしました(2)。今回の発見は、HDACが多発性骨髄腫においても腫瘍性の維持に関与しており、治療標的分子であることを示したものです。

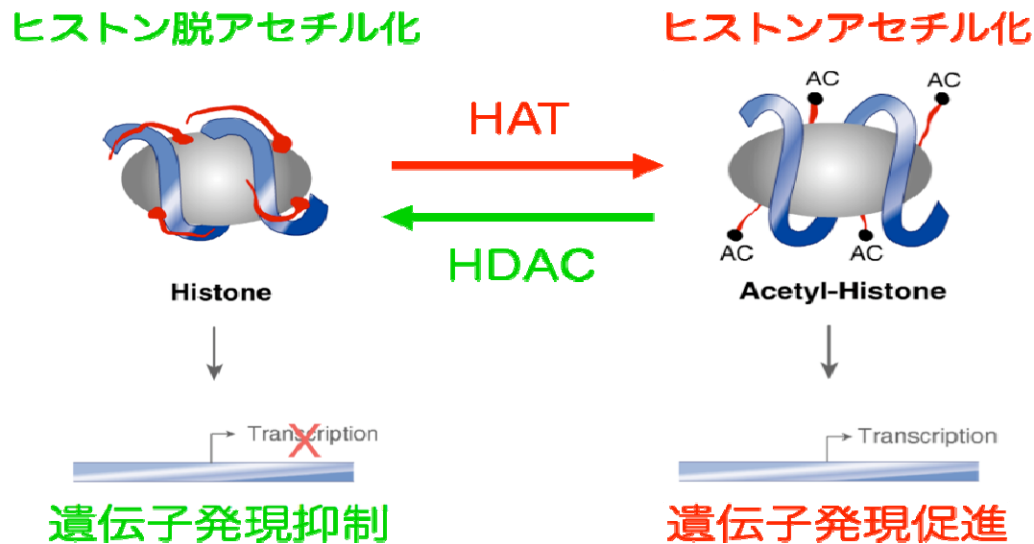


図1 ヒストン・アセチル化と遺伝子発現

### 今回の発見は新たな治療開発へ寄与するのでしょうか？

はい。HDAC 活性を直接抑制する薬剤（HDAC 阻害剤）が開発されており、一部はすでに臨床応用されています。我々は HDAC 阻害剤が悪性黒色腫など従来の抗癌剤に反応しないがんに対しても有効であることを報告してきました（3）。今回の結果から、骨髄腫においても HDAC 阻害剤が有効である可能性があります。またボルテゾミブは HDAC の発現そのものを抑制しますので、HDAC 阻害剤との相乗効果が期待されます。ボルテゾミブは他の薬剤の効果を増強することも既に報告したことです（4）、これも HDAC の発現抑制を介している可能性があります。これらの知見は、骨髄腫の新規治療戦略を確立する上で大きな情報を提供するもので、予後の改善に大きく貢献すると信じております。

- 1) Kikuchi, J., Wada, T., Shimizu, R., Izumi, T., Akutsu, M., Mitsunaga, K., Noborio-Hatano, K., Nobuyoshi, M., Ozawa, K., Kano, Y. and Furukawa, Y.: Histone Deacetylases Are Critical Targets of Bortezomib-induced Cytotoxicity in Multiple Myeloma. *Blood* (2010年3月29日にオンライン公開).
- 2) Wada, T., Kikuchi, J., Nishimura, N., Shimizu, R., Kitamura, T. and Furukawa, Y.: Expression Levels of Histone Deacetylases Determine the Cell Fate of Hematopoietic Progenitors. *J.Biol.Chem.* 284: 30673-30683, 2009
- 3) Kobayashi, Y., Ohtsuki, M., Murakami, T., Kobayashi, T., Sutheesophon, K., Kitayama, H., Kano, Y., Kusano, E., Nakagawa, H. and Furukawa, Y.: Histone Deacetylase Inhibitor FK228 Suppresses the Ras-MAP kinase Signaling Pathway by Up-regulating Rap1 and Induces Apoptosis in Malignant Melanoma. *Oncogene* 25: 512-524, 2006
- 4) Noborio-Hatano, K., Kikuchi, J., Takatoku, M., Shimizu, R., Wada, T., Ueda, M., Nobuyoshi, M., Oh, I., Sato, K., Suzuki, T., Ozaki, K., Mori, M., Nagai, T., Muroi, K., Kano, Y., Furukawa, Y. and Ozawa, K.: Bortezomib Overcomes Cell Adhesion-mediated Drug Resistance through Downregulation of VLA-4 Expression in Multiple Myeloma. *Oncogene* 28: 231-242, 2009