



NewsLetter

自治医科大学地域医療オープン・ラボ

2014
May
特別

T細胞性急性リンパ性白血病におけるプロテアソーム阻害剤の作用機序を解明

分子病態治療研究センター幹細胞制御研究部の小山大輔医師らは、T細胞性急性リンパ性白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia ; T-ALL) においてプロテアソーム阻害剤が有効であることを見出し、その標的分子を明らかにしました。今回その成果が血液学領域で最も高い引用率(2012年 IF 10.164)を誇るLeukemia誌に発表されましたので、小山先生に研究の意義と経緯を伺いました。

Q1. 今回の研究の概要と意義について説明してください？

T-ALLは、近年の集学的化学療法の進歩により治療成績は改善しつつありますが、初回完解導入不応例、再発例では依然として予後不良の疾患であります。T-ALLに対し有効性の高い新規薬剤に乏しいことから、T-ALLの新しい治療戦略の開発は急務であると考えられております。またT-ALLの半数以上にNotch1の活性化突然変異が存在するため、格好の標的分子と考えられますが、現在のところ臨床応用可能な成果は得られていませんでした。そこで、すでに多発性骨髄腫の第一選択薬として用いられているプロテアソーム阻害剤に着目しました。プロテアソーム阻害剤の種々の造血器悪性腫瘍細胞株に対する有効性をスクリーニングしたところ、骨髄腫細胞以上に高い有効性を示しました。そのメカニズムとしてT-ALLにおいてはNotch1の発現を転写レベルで抑制し、効率的な細胞死の誘導と同時に薬剤感受性を向上させることを見いだしました。さらにプロテアソーム阻害剤によるNotch1転写の抑制は転写因子Sp1の分解によること、薬剤感受性の亢進は下流のエフェクター分子であるNF- κ BやRunx3の抑制によることを明らかにしました。これまで試みられてきたNotch1のターゲティング戦略は、翻訳後修飾の抑制(γ -secretase阻害剤)やリガンド結合部位に対する中和抗体などで、活性化突然変異を有するT-ALLでは十分な効果が得られず、予想外の副作用も見られておりました。今回の発見は、より直接的にNotch1を抑制すると同時に、すでに安全性の確立している薬剤を利用した点に優位性があり、今後のT-ALLの治療成績向上に大きく貢献すると期待されます。

Q2. 先生の研究歴と今回の研究に至る経緯を教えてください？

私は平成19年に自治医科大学を卒業しました。学生時代から血液内科医になろうと思っていたのですが、初期研修も血液内科のない病院で行うことになり、なかなか血液内科の診療を行う機会に恵まれませんでした。医師3年目は僻地の有床診療所、4年目は僻地の小規模病院に勤務しておりましたが、週に1度の研修日は河野幹彦教授に取り計らっていただき、さいたま医療センターの臨床検査部で骨髄像の見方を勉強させていただきました。自治医大の図書館の電子ジャーナルを有効に使い、せめて知識の面では遅れることのないように努力しておりました。幸い医師5年目から自治医大で後期研修を開始することができました。後期研修中にどうしても研究をやりたいと思っており、幹細胞制御研究部の古川雄祐教授をお願いして、臨床業務の合間に研究を指導していただくことになりました。幹細胞制御研究部では多発性骨髄腫に対するプロテアソーム阻害剤の作用機序の研究を行っていました。後期研修で初めて受け持った移植症例がT-ALLの難治症例で、そのときからNotchシグナルを制御できる薬剤はないのかと考えており、研究室のテーマと自分の興味がうまく符合し、今回の発見につながりました。

Notch1 の活性型である NICD (Notch intracellular domain) が最終的にプロテアソーム依存性分解を受けることが知られていたため、プロテアソーム阻害剤が Notch シグナルに何らかの影響を与えるのではないかと考え、Notch1 発現への影響を調べてみたところ、発現が低下していることを見出すことができました。古川教授をはじめとする先生方のご指導のおかげで後期研修中にまとめることができました。

Q 3. 今後の研究の方向性について教えてください？

近年、欧米を中心に様々な新規薬剤が開発されておりますが、日本はドラッグラグに悩まされ、臨床導入が遅れております。その状況下で、短期間で優れたレジメンを開発するためには質の高い pre-clinical study が果たす役割は極めて重要であると考えられます。まだ研究者として第一歩を踏み出したばかりですので、今後も継続して、臨床に役立つ研究成果を発表していけるよう努力していきたいと思っております。

本研究成果は *Leukemia* (2013) に掲載されました。

Koyama D, Kikuchi J, Hiraoka N, Wada T, Kurosawa H, Chiba S, Furukawa Y. Proteasome inhibitors exert cytotoxicity and increase chemosensitivity via transcriptional repression of Notch1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013 Dec 4. doi: 10.1038/leu.2013.366.

【発行】 自治医科大学大学院医学研究科広報委員会
自治医科大学地域医療オープン・ラボ