

2016
Apr
特別号

NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

多発性骨髄腫の新たな抗がん剤耐性獲得機序を発見

分子病態治療研究センター幹細胞制御研究部の菊池次郎准教授、分子病態治療研究センター長/幹細胞制御研究部の古川雄祐教授らは、多発性骨髄腫の新たな抗がん剤耐性獲得機序を発見し、その研究成果がThe Journal of Clinical Investigation 誌 (5-Year Impact Factor 14.073) に報告されましたので、菊池先生に研究の意義と経緯を伺いました。

Q1. 多発性骨髄腫とは？

多発性骨髄腫はきわめて予後不良の造血器腫瘍です。治療には種々の抗がん剤が用いられますが、患者は次第に抗がん剤耐性となり、現在も完治に至る治療法が確立されていません。骨髄腫細胞は、骨髄間質細胞、骨芽細胞、破骨細胞や血管内皮細胞など骨髄を構成する細胞との間で様々な相互作用を受けることで抗がん剤耐性になります。抗がん剤治療後もこの耐性細胞が生き残るため再発が起こります。

Q2. 研究を始めたきっかけは？

私たちは骨髄腫細胞が抗がん剤耐性となる時の機序を解明し、鍵になる機序の阻害が抗がん剤耐性の抑制に有効と考え研究を進めてきました。まず、骨髄腫細胞が受ける相互作用の中で最も重要な細胞間接着を介した機序において、インテグリンファミリーに属する接着分子 VLA-4 を抗がん剤耐性の鍵になる接着分子として同定しました (Oncogene, 2009)。しかしながら、VLA-4 を介した接着シグナルがどのように細胞内を伝わって核内に届き、遺伝子発現を変化させて抗がん剤耐性を獲得するか、そのメカニズムは未解明でありました。

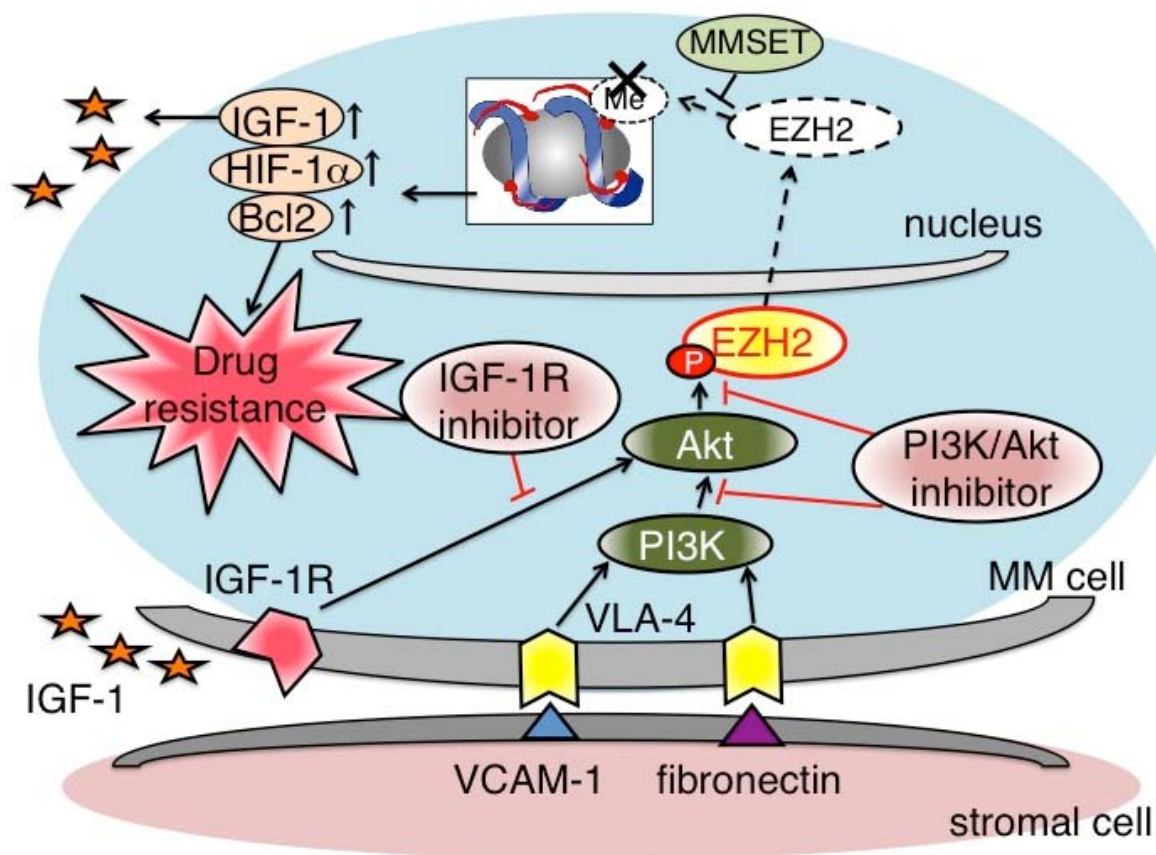
一方、近年、エピジェネティクスと呼ばれるゲノム DNA とヒストンタンパク等から構成されるクロマチンの化学的・構造的修飾を介した遺伝子発現制御機構が注目されています。ヒストンタンパク質のメチル化やアセチル化などの修飾は可塑性に富み、遺伝子発現の時空的制御に重要です。抗がん剤耐性獲得時にもエピジェネティックレベルの制御機構が関与すると推測されますが、その詳細は不明でした。そこで、この機序の解明が抗がん剤耐性の抑制に有効な治療法の開発に繋がると考え研究を開始しました。

Q3. どのような実験結果が得られたのですか？

まず、*in vitro* で細胞間接着による抗がん剤耐性 (接着耐性) を再現する実験系を構築し、耐性獲得時のヒストン修飾様式をスクリーニングしました。その結果、転写抑制的に働くヒストン修飾であるヒストン H3 の 27 番目のリジン (H3K27) へのメチル化の抑制が接着耐性の鍵となることを明らかにしました。また、メチル化の抑制は Akt キナーゼによる H3K27 メチル化酵素 EZH2 のリン酸化を介した不活性化によること、メチル化抑制の下流で細胞死の抑制に働く *IGF-1*・*Bcl-2*・*HIF-1 α* などの遺伝子発現が亢進することを明らかにしました。そこで、Akt キナーゼ経路に対する阻害剤を作用させると、EZH2 のリン酸化抑制と活性化により見事に接着耐性が抑制できました。

本研究により、骨髄腫細胞は接着分子 VLA-4 を介した細胞間接着により AKT キナーゼ経路が活性化、EZH2 がリン酸化されて不活性化型となり転写抑制に働く H3K27 のメチル化を抑制し、*IGF-1* 等の発現亢進を介して抗がん剤耐性

を獲得する機序が明らかになりました (図)。これまで抗がん剤耐性獲得時に種々のキナーゼが活性化されること、*HIF-1α* など細胞死抑制に働く遺伝子発現が亢進することが示されていましたが、細胞外のシグナルがどのようにして核内に伝達され遺伝子発現を制御するかは不明でありました。本研究により、抗がん剤耐性に関する新たなエピジェネティックメカニズムと耐性克服に有効な新規治療法を示すことができました。本研究は、多発性骨髄腫の抗がん剤耐性におけるエピジェネティックレベルのメカニズムを明らかにした初めての報告になります。今後は、臨床研究支援センターと協力しながら、接着耐性抑制に有効なキナーゼ阻害剤の臨床応用を進めることで治療成績向上に役立てたいと考えています。



図：骨髄腫細胞の接着耐性獲得機構