

2019  
Feb  
特別号

# NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

## 小児・AYA世代の白血病に有効な治療薬を発見

分子病態治療研究センター幹細胞制御研究部の齋藤詩緒里氏(当時大学院生)、菊池次郎准教授、小山大輔博士(本学30期生)、古川雄祐教授らは、理化学研究所や山梨大学医学部小児科との共同研究により、小児・AYA世代の白血病に有効な治療薬を発見、その研究成果が2018年12月5日付で「Clinical Cancer Research」誌(Impact Factor 10.199)オンライン版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。

### 論文名

Saito S, Kikuchi J, Koyama D, Sato S, Koyama H, Osada N, Kuroda Y, Akahane K, Inukai T, Umehara T, and Furukawa Y. Eradication of central nervous system leukemia of T-cell origin with a brain-permeable LSD1 inhibitor. Clin Cancer Res. 2018, [Epub ahead of print].

### Q1. 小児・AYA世代白血病とは？

国立がんセンター・がん情報サービス「がん登録・統計」によると、小児・AYA世代の悪性腫瘍で最も多いのが白血病で、小児では38%、AYA世代(15-19歳)では24%です。このうち、T-リンパ芽球性白血病(T-ALL)は小児で15%、AYA世代で25%です。治療には骨髄移植と抗がん剤が用いられますが、その予後は不良でJALSGによる解析では5年生存率が35%と報告されています。特に白血病細胞の中樞神経(CNS)浸潤のある患者ではさらに悪く、再発時にCNS浸潤のある患者の5年生存率は0%と報告されています。そのため、CNS浸潤にも有効な新規治療薬が切望されていました。

### Q2. 研究を始めたきっかけは？

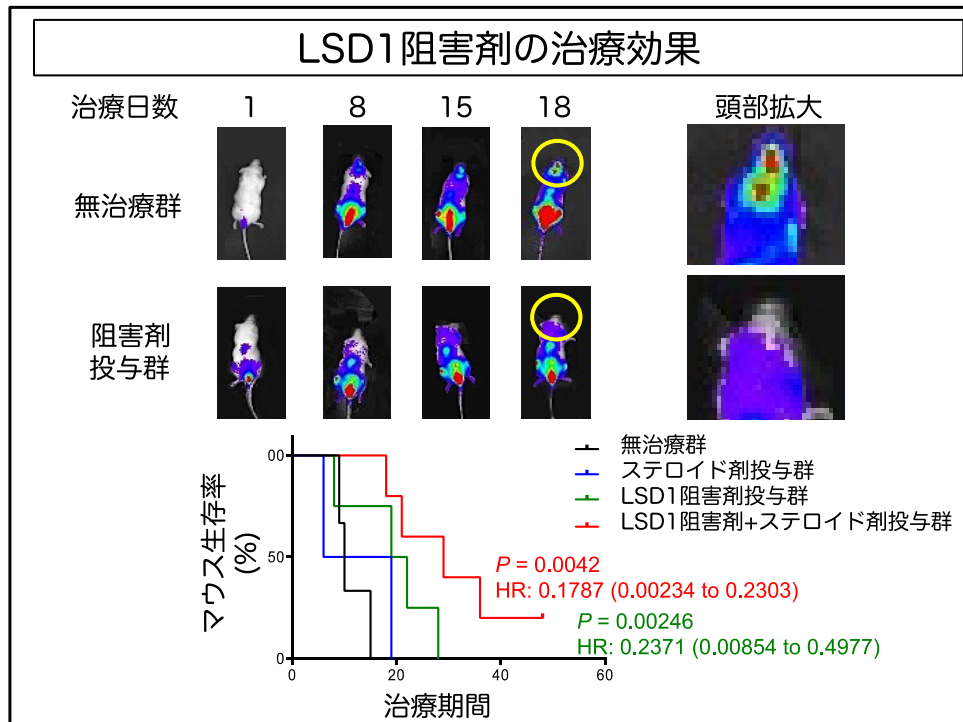
本研究は、共著者の小山医師が後期研修中に難治性T-ALL患者を担当したことがきっかけとなっています。T-ALLには分子標的薬の開発が進んでおらず治療に難渋したことから、小山医師は、診療の傍らT-ALLに有効な分子標的薬の探索を進め、プロテアソーム阻害剤の有効性を明らかにしました(Leukemia, 2014; 大学院NewsLetter, 2014 May特別号)。一方、当研究室では白血病発症におけるヒストン脱メチル化酵素LSD1の機能解明を進めていました。LSD1が急性骨髄性白血病細胞で強発現することから、LSD1を強発現するトランスジェニック・マウスを用いた白血病発症モデルの作製を試みました。すると、意外にもこのマウスは野生型に比べ高率かつ早期にT-ALLを発症しました。ここからLSD1がT-ALLの治療標的分子となりうる可能性が明らかになりました(Blood, 2015; 大学院NewsLetter, 2015 Oct特別号)。これと同時に、小児白血病の新規分子標的療法の開発を志す大学院生(齋藤氏)が研究に加わり本研究は開始されました。

### Q3. どのような実験結果が得られたのですか？

既存のLSD1阻害剤はT-ALL細胞に増殖抑制効果を示しましたが、作用濃度やCNS移行性などの点で臨床応用は困難でした。そこで、永井学長の紹介もあり、理化学研究所梅原博士らの開発した新規LSD1阻害剤を試しました。新規LSD1阻害剤は、より低濃度で増殖抑制効果が得られたほか、脳への移行性も高くCNS浸潤したマウス白血病モデルに著効しました。LSD1阻害剤単独及びステロイド剤の併用により、無治療群に比べて生存期間が2倍以上延長しました(下図参照)。

#### Q4. 実用化された時の効果は？

今後、実臨床での安全性と有効性が検証されれば、このLSD1阻害剤はCNS浸潤を有するT-ALLにも有効な世界初の分子標的薬として大幅な延命効果が期待できます。すでに、CNS浸潤を有する白血病患者(9歳)のご家族から、「幾つかの大学病院で診察を受けたが、有効な治療法がないため毎回余命宣告されている。LSD1阻害剤がCNS浸潤にも有効と聞いたが自治医大で治療は受けられるのか？」との問い合わせも受けました。このように、本研究は、小児とAYA世代に多いT-ALLの予後の改善に結びつく重要な発見であり、患者や家族と共に少子化の進む日本にとっても大きな福音となるものです。



【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