

平成 26 年度 金沢大学がん進展制御研究所 共同研究報告書

研究区分	一般共同研究	
研究課題	白血病幹細胞の <i>in vivo</i> 治療マウスモデルおよび標的薬剤に関する研究	
研究代表者	所属・職名・氏名	神戸大学・講師・南陽介
受入担当教員	職名・氏名	准教授・仲一仁
【研究目的】	<p>急性骨髄性白血病 (Acute Myeloid Leukemia; AML) 細胞株やプライマリー細胞を、骨髄ストローマ細胞共培養や免疫不全マウス (NOG、NOD マウス) へ移植・継代する系を用いて、抗がん剤やキナーゼ阻害剤に対する微小環境における治療抵抗性モデルを樹立する。詳細な機序について、遺伝子発現プロファイルや阻害剤パネルを用いた網羅的解析等を行い、ヘッジホッグ (Hedgehog; Hh) シグナル伝達経路の病態関与を含めて解明する。Hh シグナル上の Smoothened (SMO) 標的阻害剤は、AML を含む造血器腫瘍において臨床試験が進行中だが作用機序は明確ではなく、妥当なバイオマーカーの探索を行なうとともに、スクリーニングから得られた新規分子標的薬候補を含めて、治療抵抗性克服療法としての基盤を創出する。</p>	
【研究内容・成果】	<p>従来の白血病治療は、増殖能が亢進した芽球細胞を死滅させることを目標に進められてきたが、多くの症例において一時的な寛解が得られるのみで長期の治癒が得られ難い状況である。白血病幹細胞 (leukemic stem cells; LSC) が骨髄微小環境下において治療抵抗性を有することが示され、その機序としては、分子の発現異常・薬物動態・生存シグナルの亢進・oncogene-addiction の差異・ニッチからのシグナルなどが複雑に絡み合っていると考えられている。これらの特性を共有する細胞群に対する有効な治療法が、急性骨髄性白血病 (AML) に対する突破口となり得ると期待されている。ヘッジホッグ (Hedgehog; Hh) シグナル伝達経路は、胎生期の臓器形成において重要な機能を担うとして研究が進められてきたが、近年、複数の癌腫におけるアベラントな活性化や、LCS の維持に対する関わりが示されつつある。Hh シグナルを制御する膜蛋白 Smoothened (SMO) を標的とする阻害剤は、基底細胞癌などにおいて治療効果を示し、AML に対する早期臨床試験においても耐容性や有望な効果が示されているが (Jamieson, <i>et al.</i> ASH, 2011)、詳細な作用様式・治療効果の裏付け (principle of concept; POC) などについては明らかにされていない。本研究は、AML における Hh シグナルの病態関与を解明するとともに、新規 Hh 阻害剤 PF-913 の効果と POC の検証を目的として進められた、臨床検体や細胞株を含む基礎実験系を用いたトランスレーショナル研究である。</p> <p>プライマリーAML 細胞の CD34 陽性細胞分画 (免疫不全マウスで高い白血病構築能を有する) において、Hh シグナルの活性上昇が示された。その分画に高頻度な静止期細胞が PF-913 投与によって減少し、コロニー形成や免疫不全マウス移植系における Hh シグナル阻害が白血病再構築能を低下させることが示され (正常臍帯血細胞への毒性は伴わず)、網羅的な DNA マイクロアレイ解析やメタボローム解析によっても裏付けられた。また、PF-913 投与によって、静止期細胞の細胞周期回転が促され Ara-C との併用効果が認められることや、ストローマ共培養下における治療抵抗性が克服されることが示された。本研究の結果より、Hh シグナルに対する分子標的療法が、耐性・残存 AML に対する新たな治療戦略となり得る可能性が示唆された。</p>	

<p>【成 果 等】</p>	<p>【主な論文発表】</p> <p>1) Treatment with Hedgehog inhibitor, PF-913, attenuates leukemia-initiation potential in acute myeloid leukemia cells <u>Y Minami</u>, N Fukushima, S Kakiuchi, H Minami, and T Naoe <i>Annals of Oncology</i>, 25 (Suppl 5), 2014</p> <p>2) Anti-cancer fatty-acid derivative induces autophagic cell death through modulation of PKM isoforms expression profile mediated by bcr-abl in chronic myeloid leukemia H Shinohara, K Taniguchi, M Kumazaki, N Yamada, Y Ito, Y Otsuki, B Uno, F Hayakawa, <u>Y Minami</u>, and T Naoe <i>Cancer Letter</i>, 360 (2015): 28-38, 2015</p>
	<p>【学会発表】</p> <p>1) Treatment with Hedgehog inhibitor, PF-913, attenuates leukemia-initiation potential in acute myeloid leukemia cells <u>Y Minami</u>, N Fukushima, H Minami, A Sadarangani, C Jamieson, and T Naoe <i>AACR Annual Meeting</i>, San Diego, USA, 2014</p> <p>2) 急性骨髄性白血病に対するヘッジホッグ阻害剤 PF-913 による効果とバイオマーカーの検討 <u>南陽介</u> 福島庸晃 鍬塚八千代 早川文彦 垣内誠司 南博信 C Jamieson 清井仁 直江知樹 第76回日本血液学会総会（一般口演）、大阪、2014年</p>
	<p>【その他特筆事項】</p> <p>現在、主な成果に関して、論文投稿中（<i>PNAS</i>）</p>