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		TKI 抵抗性慢性骨髄性白血病及びフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病におけるエピジェネティック制御機構の解明と新規治療戦略構築
研究代表者	所属・職名・氏名	京都大学大学院医学研究科人間科学専攻創薬イノベーション研究室・准教授・上久保靖彦
研究分担者	所属・職名・氏名	京都大学大学院医学研究科人間健康科学専攻血液・生体防御学研究室・教授・足立壯一
	所属・職名・氏名	京都大学大学院医学研究科人間健康科学専攻血液・生体防御学研究室・修士・森万純
	所属・職名・氏名	京都大学大学院医学研究科人間健康科学専攻血液・生体防御学研究室・修士・上山郁美
	所属・職名・氏名	京都大学大学院医学研究科人間健康科学専攻血液・生体防御学研究室・修士・野路由依
受入担当教員	職名・氏名	准教授・仲一仁
【研究目的】	<p>本研究では</p> <ul style="list-style-type: none"> ○CML、Ph1ALL 白血病における RUNX1-HAT コンプレックス：p300、HIPK2 によるエピジェネティクス修飾の重要性の解明 ○RUNX1-HAT コンプレックス抑制による造血器悪性腫瘍 RAS Gene Module (RGM) 抑制プロファイルの解明 ○CML、Ph1ALL 白血病における腫瘍ニッチ環境下増殖機構抑制法を解明 ○造血器悪性腫瘍共通治療薬候補としての HAT Inhibitor、HIPK2 Inhibitor 開発を中心に新規エピジェネティック薬剤開発及び独創的治療戦略提唱することを研究目的とする。 	
【研究内容・成果】	<p>知的財産権に係る内容であり、下記詳細は秘匿させていただきます。</p> <p>CML、Ph1ALL 及び TKI 耐性 CML、TKI 耐性 Ph1ALL 細胞株を用いた研究：A 抑制剤、B 抑制剤を各種細胞株に投与し、Ras Gene Module 構成経路（古典的 MAPK 経路、PI3-Akt 経路、JAK-STAT 経路、その下流の C-Myc、JUN、Fos、FOXO など）の蛋白発現プロファイル、リン酸化ステータスを解明した。：投稿準備中</p> <p>A、B 抑制剤の投与後、タイムコースでサンプリングを行い、Micro-Array にて Heatmap 解析を行った。</p> <p>TKI 耐性 BCR-ABL 白血病：A、B 抑制により BCR-ABL ヒュージョン蛋白自体及び C を効率的に除去できる。</p> <p>TKI 耐性は BCR-ABL ポイントミューテーションによるが、蛋白自体の除去が可能であり、耐性メカニズムを超えたコンセプトである（特許申請準備中）</p> <p>マウスの骨髄にレトロウイルスにて、p210BCR-ABL (CML)、T351I-p210BCR-ABL (TKI 耐性 CML)、p190BCR-ABL (Ph1ALL)、PML-PAPA (APL) 導入モデルをセットアップ中、ワイルドタイプマウスに移植することにより TKI 耐性 CML マウスモデル及び Ph1ALL マウスモデル、ATRA 耐性 APL マウスモデルを作成。</p> <p>申請者が独自で新規にスクリーニングした A 抑制剤及び B 抑制剤、TKI 抑制剤 (Imatinib) を投与し、治療効果を比較する (BCR-ABL 白血病)。</p>	
【成果等】	<p>【主な論文発表】</p> <p>Potent p300 inhibitor C646 overcomes resistance to tyrosine kinase inhibitors in acute lymphoblastic leukemia. Masumi Mori, Ken Morita, Yui Noji, Ayaka Ikeuchi, Hidemasa Matsuo, Hiroshi Ito, Kazuhito Naka, Toshio Kitamura, Kosei Ito, Paul Liu, Yasufumi Kaneda, Yasuhiko Kamikubo and Souichi Adachi BBRC 投稿準備中</p> <p>【学会発表】</p> <p>1:「エピジェネティック制御による遺伝子変異阻害メカニズムの解明と難治性急性骨髄性白血病個別化治療法の開発」京都大学大学院医学研究科人間健康科学専攻 ○野路 由依、矢野 礼佳、上久保 靖彦、足立 壯一 第 29 回京都在がん研究会 京都 平成 27 年 3 月 20 日</p> <p>2:「Inhibition of p300 induce cell cycle arrest and apoptosis in ph⁺ ALL cells」 ○Masumi Mori, Yasuhiko Kamikubo, Ayaka Ikeuchi, Yui Noji, Hiroshi Itoh, Souichi Adachi 第 77 回日本血液学会学術集会 平成 27 年 10 月 22 日~23 日</p> <p>【その他特筆事項】 なし</p>	