

令和2年6月11日

“難治性白血病の弱点と有効薬剤を発見” ～臨床応用に期待～

急性リンパ性白血病は、小児ではもっとも頻度が高いがんです。成人での発症率は小児に比べて低いです。治療成績は不良です。近年の次世代シーケンス解析により、MEF2D という転写因子に異常を起こすタイプ（実際には、融合型 MEF2D が生成する）の急性リンパ性白血病の治療成績は不良であることが知られるようになり、その治療法の開発が望まれています。本研究を通じて、この白血病の成立・維持機構を明らかにし、さらに有効な分子標的薬を同定しました。今後、同定した有効薬剤の臨床応用が期待されます。愛知医科大学医学部生化学講座の都築 忍教授(特任)、国立病院機構名古屋医療センターの安田貴彦室長、名古屋大学医学部の早川文彦教授らの研究グループによる本研究成果は、2020年6月10日に米国科学誌『Blood Cancer Discovery』でオンライン公開されました。

I. 研究の背景

近年、次世代シーケンス解析により、従来不明だった遺伝子異常が、多くのがんで明らかになって来ました。私たちは、急性リンパ性白血病の次世代シーケンス解析に参加し、従来不明であった遺伝子異常を見出し、2016年に発表しました(Nature Genetics 48:569-574, 2016)。その中で、MEF2D という転写因子(DNA の特定の配列に結合して遺伝子の転写を行う分子)が他の遺伝子と融合する形で発現する「融合型 MEF2D 転写因子」を有する白血病が、比較的高頻度で存在することがわかりました。ほどなくして、名古屋大学医学部小児科のグループから、融合型 MEF2D 転写因子を有する白血病が予後不良(治りにくい)であることが発表され(Journal of Clinical Oncology 34:3451-3459, 2016)、その治療法の開発が望まれました。

II. 研究内容

がん細胞にも正常細胞にも色々な種類があり、それらの細胞の性質は、細胞の種類に特有の転写因子ネットワーク(core regulatory circuitry; 以下「コア・サーキット」という)によって決定されているという考え方があります。このコア・サーキットを同定し、コア・サーキットを壊すような薬剤が見つければ、難治性白血病でも治療できるのではないだろうか、と考えました。

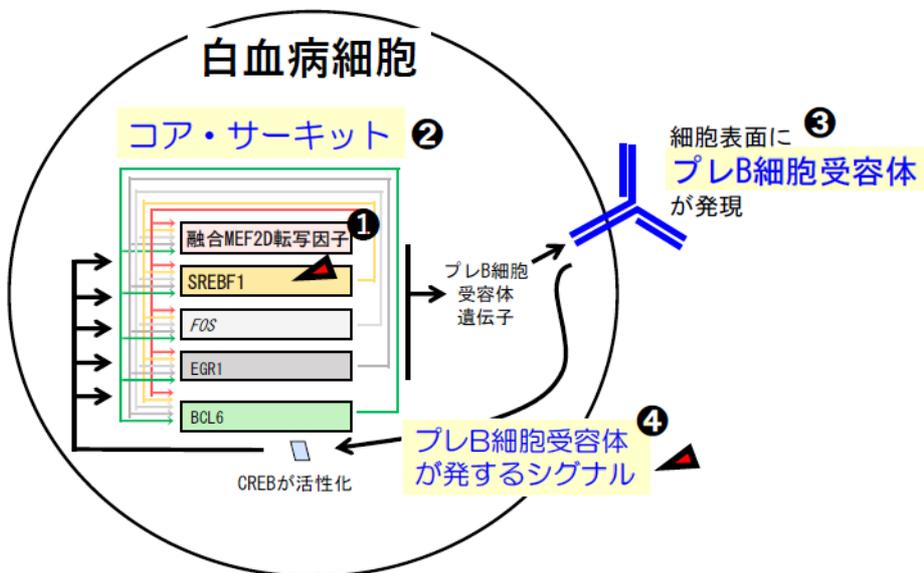
そこで、本研究グループは、まず融合型 MEF2D 転写因子を有する白血病細胞株を、ゲノム編集技術を用いて解析しやすいように改変しました。この細胞を用いて、融合型 MEF2D 転写因子がゲノム DNA 上のどこに結合するのかを、クロマチン免疫沈降法と次世代シーケンス技術を用いて

PRESS RELEASE

組み合わせた方法(ChIP-seq)により同定しました。さらに、この白血病細胞のコア・サーキット転写因子群が結合するスーパーエンハンサーの同定、融合型 MEF2D 転写因子の発現を抑制した場合に起きる遺伝子発現変化の解析、多数臨床検体の遺伝子発現データの解析、白血病のマウスモデル作成、ヒト白血病細胞株のマウスへの移植および治療実験などを行い、次のことがわかりました(図参照)。

- 融合型 MEF2D 転写因子 (①) は、SREBF1 などの他の転写因子と共同して、コア・サーキット (②) を形成する
 - このコア・サーキットは、プレ B 細胞受容体の発現 (③) を誘導する
 - プレ B 細胞受容体が発するシグナル (④) は、コア・サーキットの維持に必要である
- 従って、コア・サーキット→プレ B 細胞受容体発現→プレ B 細胞受容体が発するシグナル→コア・サーキット という「いつまでも活性化し続ける回路」が形成されることとなります。これにより白血病の性質を決めるコア・サーキットの遺伝子が安定的に発現し、プレ B 細胞シグナルにより白血病細胞の増殖が刺激され続けることが、白血病の状態を維持していると考えられます。逆に、この回路のどこかを遮断すればコア・サーキットを破壊することができ、白血病の治療に繋がると考えました。この戦略の利点は、白血病の直接の原因遺伝子(融合型 MEF2D 転写因子)を標的にする薬剤が開発できなくても、この回路のどこかを標的にする薬剤を開発すればよく、薬剤開発の選択肢が広がる点にあります。

私たちは、プレ B 細胞受容体シグナル (④) を遮断する薬剤に、この白血病に対する治療効果があることを確認しました。この薬剤はすでに他の疾患で使用されており、この白血病への応用も期待できます。また、SREBF1 は脂質代謝に関係する転写因子であり、その阻害剤が抗メタボ薬として開発中ですが、この薬剤にも、コア・サーキットを破壊し、白血病に対する治療効果があることを見出しました。



図：融合型 MEF2D 転写因子を有する白血病におけるコア・サーキットとその弱点
赤三角印の部分が薬剤で遮断可能

Ⅲ. 今後の展開

今回の研究で、難治性の融合型 MEF2D 転写因子を有する白血病に対して有効な薬剤の候補を同定しました。今後、より多数の臨床検体によって本研究結果が検証されれば、臨床応用が期待できます。

PRESS RELEASE

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、令和2年6月10日（米国東海岸時間）、Blood Cancer Discovery 誌オンライン版として掲載されました。

論文題名：Targeting MEF2D-fusion oncogenic transcriptional circuitries in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia

(MEF2D 融合遺伝子を軸とする“発がん性転写コア・サーキット”を狙い撃つ：B細胞前駆急性リンパ性白血病の治療を目指して)

都築 忍 (Shinobu Tsuzuki)¹, 安田貴彦 (Takahiko Yasuda)², 小島進也 (Shinya Kojima)³, 河津正人 (Masahito Kawazu)³, 赤羽弘資 (Koshi Akahane)⁴, 犬飼岳史 (Takeshi Inukai)⁴, 今泉益栄 (Masue Imaizumi)⁵, 森下喬允 (Takanobu Morishita)⁶, 宮村耕一 (Koichi Miyamura)⁶, 上野敏秀 (Toshihide Ueno)³, シバスンダラン・カルナン (Sivasundaram Karnan)¹, 太田明伸 (Akinobu Ota)¹, 兵頭寿典 (Toshinori Hyodo)¹, 小西裕之 (Hiroyuki Konishi)¹, 真田 昌 (Masashi Sanada)², 永井宏和 (Hirokazu Nagai)², 堀部敬三 (Keizo Horibe)², 富田章裕 (Akihiro Tomita)⁷, 鈴木喬悟 (Kyogo Suzuki)⁸, 村松秀城 (Hideki Muramatsu)⁸, 高橋義行 (Yoshiyuki Takahashi)⁸, 宮崎泰司 (Yasushi Miyazaki)⁹, 松村 到 (Itaru Matsumura)¹⁰, 清井 仁 (Hitoshi Kiyoi)¹¹, 細川好孝 (Yoshitaka Hosokawa)¹, 間野博行 (Hiroyuki Mano)³, 早川文彦 (Fumihiko Hayakawa)¹²

¹ 愛知医科大学 医学部 生化学講座

² 国立病院機構 名古屋医療センター

³ 国立がん研究センター研究所 細胞情報学分野

⁴ 山梨大学医学部 小児科学教室

⁵ 宮城県立こども病院

⁶ 名古屋第一赤十字病院 血液内科

⁷ 藤田医科大学 血液内科学

⁸ 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学

⁹ 長崎大学原爆後障害医療研究所 原爆・ヒバクシャ医療部門 血液内科学研究分野

¹⁰ 近畿大学医学部内科学教室 血液・膠原病内科部門

¹¹ 名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 血液・腫瘍内科学

¹² 名古屋大学大学院医学系研究科 医療技術学専攻 病態解析学講座

本研究は、日本学術振興会・文部科学省科学研究費助成事業（JSPS KAKENHI 18H02645、18K16103、15K09645、18H02835）、日本医療研究開発機構（JP19Im020300、16cm0106525h0001、JP19ck0106331、JP19ck0106253）、高松宮妃がん研究基金（11-24307）の支援を受けて行われました。

PRESS RELEASE

【本研究成果のポイント】

- 予後不良な、融合型 MEF2D 転写因子を有する白血病の成立・維持に重要な、「発がん性転写コア・サーキット」を同定した。
- この「発がん性転写コア・サーキット」は、細胞表面上のプレ B 細胞受容体の発現に必須である。
- プレ B 細胞受容体が発するシグナルは、「発がん性転写コア・サーキット」の維持に必須である。
- 従って、プレ B 細胞受容体が発するシグナルを遮断する薬剤は、本白血病に対して治療効果を発揮する。
- 「発がん性転写コア・サーキット」を形成する転写因子 SREBF1 の活性化を阻害する薬剤も、このコア・サーキットを破壊することで治療効果を発揮する。
- 従来から、融合型転写因子は治療標的になりにくいことが指摘されてきたが、本研究により、融合型転写因子の発現を調節するコア・サーキットを標的とすれば、それが可能であることが示された。

本件に関するお問い合わせ先（研究内容）

愛知医科大学医学部 生化学講座
教授（特任）・都築 忍
TEL：0561-62-3311(内線 12304)
FAX：0561-61-4056
e-mail: tsuzukis@aichi-med-u.ac.jp

（報道に関すること）

愛知医科大学 庶務課
Tel: 0561-61-5396, Fax: 0561-62-6690
e-mail: syomu@aichi-med-u.ac.jp
