

令和 2 年 7 月 30 日

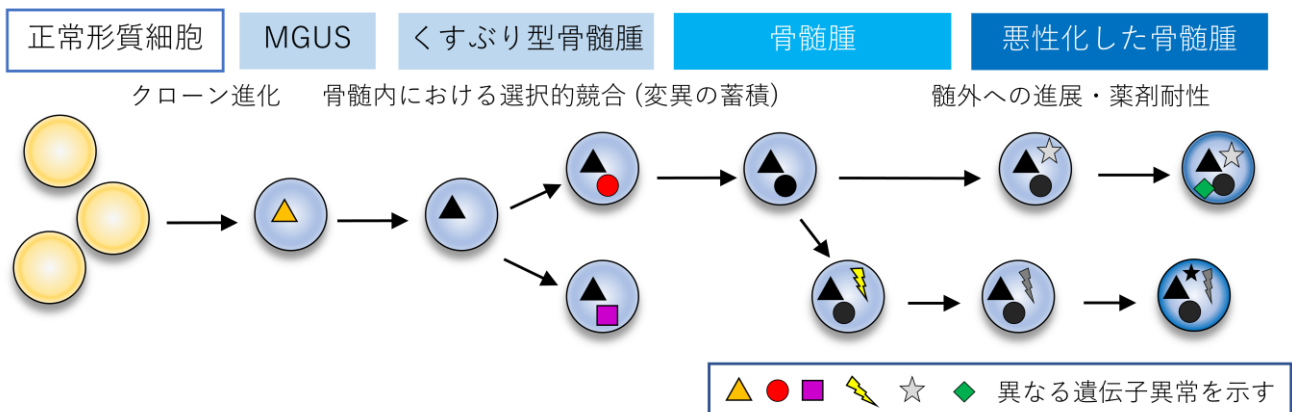
多発性骨髄腫に対する新しい治療標的分子の発見！
 ～難治性疾患の克服に向けた新たな治療薬開発に期待～

多発性骨髄腫（Multiple myeloma、骨髄腫）は、血液細胞の1つである「形質（けいしつ）細胞」が、がん化することで「骨髄腫細胞」となり発症する疾患です。近年、新しいタイプの薬によって骨髄腫の治療成績には改善がみられますが、依然として根治は難しいのが現状です。愛知医科大学医学部生化学講座の太田明伸講師、細川好孝教授らの研究グループは、内科学講座（血液内科）の花村一郎教授、高見昭良教授、病理学講座、及び北海道大学との共同研究により、骨髄腫の悪性化に関わる分子をつきとめました。本研究により、新たな分子標的薬の開発が期待されます。本研究成果は、2020年7月23日（米国東海岸時間）に米国科学誌『*Journal of Interferon and Cytokine Research*』オンライン版にパブリッシュされました。

I. 研究の背景

骨髄腫は、腫瘍が骨髄に多発する疾患です。骨髄とは、骨の内部を満たす柔らかい組織のことで、血液中に存在する赤血球、白血球の元となる未熟な細胞がたくさん含まれています。ほとんどの骨髄腫は、骨髄の中で発生して比較的ゆっくりと進行していきます。これまで、病気の進行にともない様々な遺伝子の異常が蓄積することは報告されてきました。しかし、病気の悪性化に関わる遺伝子異常についてはいまだに理解が進んでいません（図1）。

図1. 多発性骨髄腫（骨髄腫）は段階的に進行し悪性化する



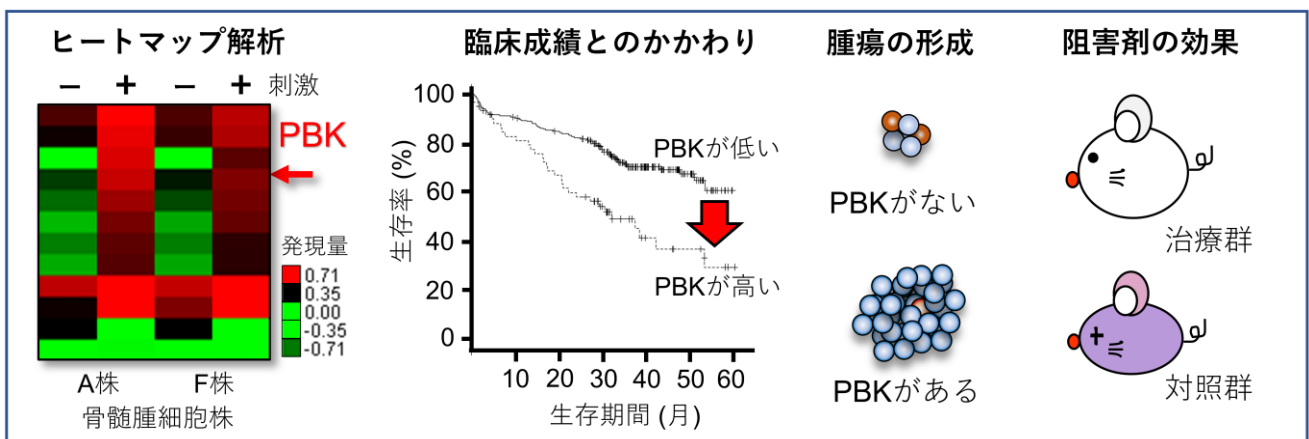
PRESS RELEASE

II. 研究内容

本研究グループは、骨髄腫の悪性化に関わる仕組みの解明に関する研究をおこなってきました。本研究では、骨髄腫細胞の増加を促すタンパク質である「インターロイキン6 (IL6) *¹」の作用に着目し、IL6による刺激が骨髄腫細胞にどのような変化を与えるのかを遺伝子レベルで調べました。全部で21,278個の遺伝子を解析した結果、刺激の前後に有意に増加する遺伝子を同定しました(図2、ヒートマップ解析*²)。そこで、同定した遺伝子の増加が、骨髄腫患者さんの生命予後に影響を及ぼすのかどうかを公共のデータと統計学的手法を用いて解析しました。その結果、PDZ binding kinase (PBK) 遺伝子*³の発現が高いほど生存率が低くなる傾向を見出しました(図2、臨床成績とのかかわり)。次に、PBKの発現量が骨髄腫の進展に関連するのかどうかを調べるために、ゲノム編集法*⁴を用いてPBK遺伝子を破壊したところ、ヒト骨髄腫の腫瘍形成能力が破壊前と比べて著しく低下しました(図2、腫瘍の形成)。最後に、PBKタンパク質の活性を抑制する阻害剤を腫瘍形成後のマウスに投与したところ、阻害剤投与によって腫瘍の増加は顕著に抑制されました(図2、阻害剤の効果)。

以上の結果から、PBKは骨髄腫の進行または悪性化に深く関わり、PBKをターゲットにした治療は骨髄腫の新しい治療法の開発につながる可能性が示されました。

図2. PBKタンパク質は骨髄腫の悪性化に関わり、骨髄腫治療の標的分子になりうる



III. 今後の展開

今回の研究成果から、多発性骨髄腫の進行に関わる異常として「PBK発現の増加」が見出されました。がん治療の分野では、慢性骨髄性白血病に対する治療薬「イマチニブ」*⁵のように遺伝子異常に基づく分子標的治療薬の有効性が実証されています。今後は、PBKの量的変化を簡便に測定する診断法やPBKの酵素活性をより正確に阻害できる分子標的薬の開発につなげて、治療効果が高く副作用の少ない新しい骨髄腫治療法の確立へと道を開くことが期待されます。

PRESS RELEASE

[注釈について]

- *¹ インターロイキン6 (IL6) : 細胞から分泌されるタンパク質 (サイトカインと呼ばれる) のうち、特に白血球から産生されるものは「インターロイキン (IL)」と呼ばれます。IL6 は、免疫にかかわる「抗体」の産生をうながしたり、骨髄腫細胞の増殖をうながしたりする働きを持ちます。
- *² ヒートマップ解析 : 遺伝子量の変化を示す数値表を、色の強弱で可視化したもの。
- *³ PDZ binding kinase (PBK) 遺伝子 : 細胞の内部でタンパク質を (リン酸化) 修飾する酵素。
- *⁴ ゲノム編集法 : 細菌の酵素を利用して生体 (細胞) 内の遺伝子を改変する技術のこと。
- *⁵ 「イマチニブ」 : 慢性骨髄性白血病 (CML) の原因遺伝子である BCR-ABL から産生される異常タンパク質の働きを特異的に阻害する分子標的治療薬。イマチニブの登場によって、CML の治療成績は飛躍的に向上しました。

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2020年7月23日 (米国東海岸時間), *Journal of Interferon and Cytokine Research* オンライン版にパブリッシュされました。

論文題名 :

Novel Interleukin-6 inducible gene PDZ-binding kinase promotes tumor growth of multiple myeloma cells (IL-6 誘導性遺伝子 PDZ-binding kinase は骨髄腫細胞の腫瘍増殖を促進する)

著者 :

太田明伸 (Akinobu Ota)^{1*}, 花村一郎 (Ichiro Hanamura)², Sivasundaram Karnan¹, 稲熊真吾 (Shingo Inaguma)³, 武井則雄 (Norio Takei)⁴, Vu Quang Lam², 水野昌平 (Shohei Mizuno)², 金杉丈 (Jo Kanasugi)², Md Wahiduzzaman¹, Md Lutfur Rahman¹, 兵頭寿典 (Toshinori Hyodo)¹, 小西裕之 (Hiroyuki Konishi)¹, 都築忍 (Shinobu Tsuzuki)¹, 池田洋 (Hiroshi Ikeda)³, 高見昭良 (Akiyoshi Takami)², 細川好孝 (Yoshitaka Hosokawa)¹

¹ 愛知医科大学医学部 生化学講座 (*責任著者)

² 愛知医科大学医学部 内科学講座 (血液内科)

³ 愛知医科大学医学部 病理学講座

⁴ 北海道大学 大学院医学研究院 附属動物実験施設

V. 謝辞

本研究は、JSPS 科研費 JP15K19561、JP18K08342 の助成を受けておこなわれたものです。

PRESS RELEASE

【本研究成果のポイント】

- PBK タンパク質は骨髄腫細胞の増殖時に発現量が増える。
- PBK の発現が高い骨髄腫患者さんは低い患者さんに比べて治療成績は良くない傾向にある。
- PBK を骨髄腫細胞からなくすと、生体内における骨髄腫細胞の腫瘍形成がほとんど見られなくなる。
- PBK の活性を特異的に阻害する薬（阻害剤）をマウスに投与すると、腫瘍の形成が著しく抑制される。
- 以上の結果から、PBK は骨髄腫細胞の悪性化に深くかかわる可能性が高いと考えられる。今後、さらに研究を進めることで、PBK をターゲットにした進行性の骨髄腫に対する新しい治療薬の開発が期待される。

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
太田 明伸（講師）
TEL：0561-62-3311（内線 12304, 12361）
FAX：0561-61-4056
e-mail: aota@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
