

報道関係各位

悪性度の高い急性白血病のがん化メカニズムを解明 分子標的薬 2 剤の併用療法による高い抗腫瘍効果もマウスで確認

2017 年 4 月 27 日

国立研究開発法人 国立がん研究センター
国立大学法人 京都大学

研究成果のポイント

- MLL 遺伝子変異を伴う急性白血病について、がん化を引き起こすメカニズムを分子レベルで解明
- 異なる機能を持つ 2 種類のたんぱく質が相補的に働きがん化が引き起こされることを発見
- 2 種類のたんぱく質の働きを阻害する分子標的薬 2 剤の併用療法により、高い抗腫瘍効果が期待できることを実験的に証明

国立研究開発法人国立がん研究センター(理事長:中釜齊、東京都中央区)と国立大学法人京都大学(総長:山極壽一、京都府京都市)は、悪性度が高く乳児に多い MLL 遺伝子変異を伴う急性白血病について、がん化を引き起こすメカニズムを分子レベルで解明し、同成果をもとに分子標的薬 2 剤による併用療法で高い抗腫瘍効果が期待できることを実験的に証明しました。

本研究は、国立がん研究センター・鶴岡連携研究拠点がんメタボロミクス研究室横山明彦と京都大学との共同研究で、米国の科学雑誌「The Journal of Clinical Investigation」での掲載に先立ち、オンライン版(4月10日付:日本時間4月11日)で掲載されました。

急性白血病は、白血球の成長途中の幼若な段階で遺伝子異常が起こり、がん化した細胞(白血病細胞)が無制限に増殖することで発症します。MLL 遺伝子に変異を持つタイプは、急性白血病症例全体の 5~10%でみられ、特に乳児の急性リンパ性白血病に多くみられます。MLL 変異が無いタイプの生存率が 90%であるのに対し、変異を持つタイプの生存率は約 40%と極めて低く、新しい治療法の開発が強く望まれています。しかし、これまでがん化における分子レベルのメカニズム解明に至っておらず、有効な治療法が見出されていませんでした。

本研究成果について、国立がん研究センター中央病院小児腫瘍科長の小川千登世*は次のように述べています。「予後不良な MLL 遺伝子に変異を持つ白血病の病態を解明するとともに、二つの阻害剤を併用することで高い抗腫瘍効果を示した報告であり、実際の治療に結びつく可能性のある意義の高い研究成果と考えます。今回の基礎研究を経て、実際の患者さんの治療開発へとつながることを期待します。」

*本研究に対しての利益相反はありません。

【研究手法と成果】

MLL 遺伝子変異を伴う急性白血病について、がん化を引き起こすメカニズムを分子レベルで解明

MLL 遺伝子の変異を持つ急性リンパ性白血病では、MLL 変異体タンパク質が産生され細胞内のさまざまなタンパク質と結合し、遺伝子を異常に活性化することで細胞をがん化することが分かっています。

研究チームは、がん化のメカニズムを解明するため、クロマチン免疫沈降法を用いて、MLL 変異体タンパク質の一つである MLL-ENL とその結合タンパク質である AF4 や DOT1L が局在するゲノム領域を同定しました。その結果、MLL-ENL は AF4 をがん関連標的の遺伝子上にリクルートしており、その近傍に DOT1L も局在することを明らかにしました(図1)。また、マウスにおいて白血病を引き起こす病態モデルを用いて、MLL 変異体タンパク質が白血病を引き起こす上で必要な構造を調べることで、MLL-ENL や MLL-AF10 といった MLL 変異体タンパク質が AF4 と DOT1L 両方を介して、遺伝子の異常な活性化を起こしていることを見出しました。AF4 と DOT1L は異なる働きを持っていますが、それぞれが相補的に働くことで遺伝子の発現を強く活性化し、がん化が引き起こされることが分かりました。

分子標的薬 2 剤による併用療法で高い抗腫瘍効果が期待できることを実験的に証明

先の研究成果を踏まえ、MLL 変異体タンパク質の複合体形成を阻害する薬剤と DOT1L の酵素活性を阻害する薬剤の併用について検討を行いました。MLL 複合体形成を阻害する MI-2-2 という分子標的薬は、MLL-ENL と MENIN という結合因子の相互作用を阻害することで、AF4 が標的の遺伝子上にリクルートされることを妨げます。DOT1L はヒストンをメチル化することで遺伝子の活性化状態を維持する働きがありますが、その酵素活性を阻害する EPZ-5676 という分子標的薬は DOT1L の作用を妨げます。単剤ではあまり効果のない低濃度でも 2 剤を併用すると、MLL 白血病細胞の増殖を効率的に阻害し、分化を誘導しました(図 1)。また、3 日間、2 剤に暴露させた白血病細胞をマウスの体内に移植した場合、ほとんど白血病を起こさないことを見出しました。これらの実験によって、AF4 と DOT1L の活性が同時に阻害されると、高い抗腫瘍効果が得られることを確認しました。

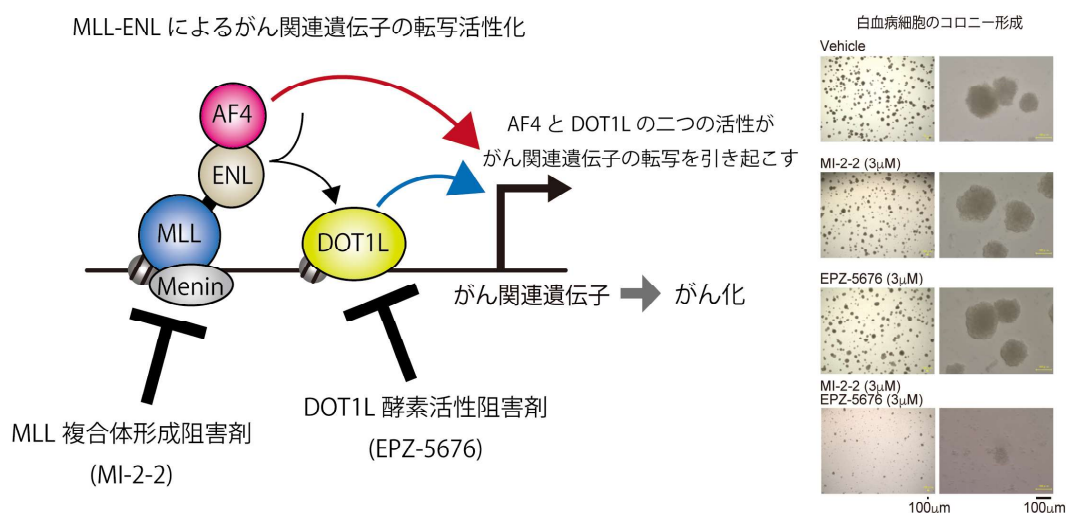


図1 MLL 変異体タンパク質による白血病化のメカニズム

MLL-ENL による転写活性化メカニズム(左)。MLL-ENL は ENL 部分を介して AF4 をリクルートして遺伝子の発現を活性化する。さらに DOT1L をリクルートして遺伝子の活性化状態を維持する。MI-2-2 により MLL 複合体が形成されなくなるため、AF4 がリクルートされなくなる。また、EPZ-5676 によって DOT1L の酵素活性が失われ、遺伝子の活性化状態の維持ができなくなる。AF4 と DOT1L は協調的に働いており、2 者を同時に阻害すると白血病細胞の増殖が著しく低下する(右)(当該文献から引用)。

【今後の展望】

今回、MLL 変異白血病細胞に MLL 複合体形成阻害剤と DOT1L 酵素活性阻害剤を併用すると、AF4 と DOT1L の活性が同時に阻害され、その結果白血病細胞を著しく減少させることが示されました。現行の治療法では MLL 遺伝子の変異を持つ白血病は予後不良であり、将来的にこの二つの分子標的薬の併用療法が有効な治療法として確立され、患者さんの治療に役立つことが期待されます。

【発表論文】

雑誌名： The Journal of Clinical Investigation

タイトル： Cooperative gene activation by AF4 and DOT1L drives MLL-rearranged leukemia

著者： 奥田博史、スタノエビッチ・ボバン、金井昭教、川村猛、高橋慧、松井啓隆、高折晃史、横山明彦

【研究費】

科学研究費補助金 科学研究費助成事業

「MLL 白血病の分子基板に基づく新規治療法の開発」

大日本住友製薬：DSK プロジェクト研究経費

<報道関係からのお問い合わせ先>

国立研究開発法人国立がん研究センター・鶴岡連携研究拠点

がんメタボロミクス研究室 チームリーダー 横山明彦

〒997-0052 山形県鶴岡市覚岸寺字水上 246 番地 2

鶴岡市先端研究産業支援センター内 がんメタボロミクス研究室

TEL: 0235-64-0980(事務室)、0235-64-1337(研究室)

FAX: 0235-64-0981 E-mail ayokoyam@ncc-tmc.jp

国立研究開発法人 国立がん研究センター

企画戦略局 広報企画室

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(代表) E-mail: ncc-admin@ncc.go.jp

国立大学法人 京都大学

広報課国際広報室

TEL: 075-753-5727

E-mail: comms@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp