



分子メカニズムの解明から治療薬の開発へ

## 国立がん研究センター研究所 造血器腫瘍研究分野



### 【研究概要】

当分野では、急性骨髄性白血病などの造血器腫瘍の分子機構を解明することを目指しています。これまでの研究から急性骨髄性白血病の発症維持に必要な分子経路を明らかにし、いくつかの治療標的となる分子を同定しています。

これまでの研究成果を基に、革新的治療薬の開発を目指しています。その1つが、変異型イソクエン酸デヒドロゲナーゼ (IDH) 阻害剤です。IDH 遺伝子の変異は、急性骨髄性白血病、脳腫瘍、胆管がんなどの様々ながんで、高頻度に見られます。IDH はイソクエン酸を  $\alpha$  ケトグルタル酸に変換する酵素ですが、がんで発現する変異型 IDH は正常な IDH とは異なる酵素活性を持ち、正常細胞には存在しない特別な代謝物 2HG を産生することにより、がん細胞をコントロールしていることが分かってきました。私たちは変異型 IDH 遺伝子を発現する発がんモデルマウスを作製して、がん発症後に変異型 IDH 遺伝子を取り除くことにより、がんが治癒することを証明しました。この結果は、変異型 IDH が有望な治療標的であることを示しています。変異型 IDH の活性はがん特異的ですから、この阻害剤は正常細胞には作用せず、がん細胞にだけ作用する理想的な治療薬となることが期待されます。既に製薬会社と共同で変異型 IDH に対する阻害剤を開発し、臨床試験に向けた準備をしています。

がん幹細胞特異的な抗体医薬の開発も進めています。がん幹細胞は治療抵抗性があり、がんを再生する能力を持つため、しばしば再発の原因となります。急性骨髄性白血病のがん幹細胞には CSF1 受容体の発現が特異的に高いことを発見し、このがん幹細胞を除去すると白血病が治癒することをマウスモデルで明らかにしました。CSF1 受容体は、生存に必須な造血幹細胞やその他の殆どの正常細胞には発現がありません。そのため、CSF1 受容体の発現が高い細胞を除去する抗体医薬には副作用が殆どないことが期待出来ます。ヒト CSF1 受容体に対する抗体医薬を開発し、臨床応用を目指しています。

このような造血器腫瘍の分子機構の研究や治療薬開発に関する共同研究のお問い合わせや、意欲的な若手研究者からのご連絡とお待ちしています。

〔文責：北林 一生〕

## 【キーワード】

白血病幹細胞, 分子標的療法, ヒストン修飾, 転写制御

## 【代表的業績】

- 1) Aikawa Y, Katsumoto K, Zhang P, et al. PU.1-mediated upregulation of *CSF1R* is crucial for leukemia stem cell potential induced by MOZ-TIF2. *Nat Med.* 2010; **16**: 580-585.
- 2) Shima Y, Shima T, Chiba T, Irimura T, Pandolfi PP, Kitabayashi I. PML activates transcription by protecting HIPK2 and p300 from SCFFbx3-mediated degradation. *Mol Cell Biol.* 2008; **28**: 7126-7138.
- 3) Aikawa Y, Nguyen LA, Isono K, et al. Roles of HIPK1 and HIPK2 in AML1- and p300-dependent transcription, hematopoiesis and blood vessel formation. *EMBO J.* 2006; **25**: 3955-3965.
- 4) Katsumoto T, Aikawa Y, Iwama A, et al. MOZ is essential for maintenance of hematopoietic stem cells. *Genes Dev.* 2006; **20**: 1321-1330.

## 【指導できる技術】

1. 急性骨髄性白血病モデルを用いた発症維持機構の解析
2. タンパク質の機能解析・複合体解析  
タンパク質精製, 質量分析, 結合解析
3. ヒストン修飾・エピゲノム解析
4. 治療標的の同定・妥当性検証
5. 治療薬開発

## 【連絡先】

北林 一生

E-mail: [ikitabay@ncc.go.jp](mailto:ikitabay@ncc.go.jp)

教室 HP: <http://www.ncc.go.jp/jp/nccri/divisions/12moon/index.html>