

MLL/AF4 陽性急性リンパ性白血病の腫瘍免疫の回避を標的とする新規治療法の研究

玉井勇人

日本医科大学 血液内科

【研究の背景】

MLL/AF4 陽性急性リンパ性白血病 (ALL) は極めて予後不良であり造血幹細胞移植を行っても予後の改善が得られない疾患である¹。我々は MLL/AF4 陽性 ALL が予後不良である原因として、MLL/AF4 が S100A6 を高発現させ P53 のアセチル化をブロックすることが、ドナー由来 T 細胞によるレシピエントの残存白血病細胞の駆逐効果 (Graft versus leukemia effect; GVL) の主体である TNF α による白血病細胞アポトーシスを抑制していることを示した²。また我々はヒト由来 TNF α を分泌出来るヒト末梢血単核球移植 SCID マウスにおいて S100A6 の発現抑制がヒト TNF α を介して MLL/AF4 陽性 ALL 細胞を駆逐することを発見し、S100A6 が予後不良の MLL/AF4 陽性 ALL における分子標的薬のターゲットとなる可能性を示した³。ここで我々は既存の薬剤の中に S100A6 分子標的薬になる可能性のあるものとして抗アレルギー剤として広く用いられている Amlexanox に注目した。Amlexanox はヒト内皮細胞の細胞質に S100A6 を含む顆粒が集積するのを抑制する効果が報告されている⁴。

【目 的】

本研究の目的は、Amlexanox より S100A6 活性を抑制することによる GVL 効果増強を着想し、この視点をもとにして予後不良の MLL/AF4 陽性 ALL の新たな治療を検討することにある。

【方 法】

- 1, Amlexanox による S100A6 発現抑制による MLL/AF4 陽性 ALL の細胞株 SEM・RS4;11 にてアポトーシス効果を in vitro で検証する。
- 2, Amlexanox をマウス飼料に混ぜ生後 1 カ月から MLL/AF4 陽性 Tg マウスを飼育し安全性の検討を行う。
- 3, Amlexanox 配合飼料で飼育した MLL/AF4 陽性 Tg マウスと通常飼料で飼育した MLL/AF4 陽性 T マウスで生後 1 年での白血病の形成の比較を行う。

【結 果】

まず in vitro において TNF 存在下で Amlexanox は 100 μ g/ml で MLL/AF4 陽性 ALL の細胞株 SEM・RS4;11 の S100A6 発現を抑制し、最終的に P53 のアセチル化の阻害を解除し Caspase 3 の活性化を通じたアポトーシスを誘導することがウエスタンブロット法で明らかになった。次に in vivo の実験には MLL/AF4 陽性 ALL の治療モデルとして我々が作成した MLL/AF4Tg マウスを用いた。このマウスは胚細胞に MLL/AF4 遺伝子をウイルスベクター経由で組み込んであり、出生 1 年ではほぼ全例 B220 陽性 ALL を発症する。このモデルはヒトの病原型を反映した類のない画期的なモデルであり独創的である⁵。これを 0.02% Amlexanox を飼料に混入した群と、通常飼料の群に分け、1年後の白血病の形成を比較したところ、Amlexanox 投与群では全例白血病発症を認めなかったのに対し、Control の通常飼料群では全例白血病発症を認めた。各マウスの脾臓から抽出したタンパクにおいてウエスタンブロット法を行ったところ in vivo の実験と同様に Amlexanox は MLL/AF4 陽性 ALL の S100A6 発現を抑制し、最終的に P53 のアセチル化の阻害を解除し Caspase 3 の活性化を通じたア

ポトースを誘導すると示された。

【考 察】

S100A6 をターゲットとして造血幹細胞移植の効果を増強する治療は MLL/AF4 陽性白血病の治療に breakthrough をもたらす可能性のあるものと考えられる。また現在一般的に抗アレルギー薬として国内外で使用されている Amlexanox を用いて、S100A6 の抑制作用を引き起こすことによって MLL/AF4 陽性白血病を治療する試みは独創的である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

我々が発見した MLL/AF4 陽性 ALL のもつ S100A6 を介した GVL や腫瘍免疫抵抗性を既に市販されている内服薬 Amlexanox によって解除できることを示したことによって MLL/AF4 陽性 ALL 患者の造血幹細胞移植の予後が大幅に改善する可能性がある。この研究成果の社会にもたらすインパクトは極めて高いと考えられ、非常に意義深いものとする。

【参考・引用文献】

- 1, Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM, Chessells JM, Baruchel A, Kamps W, Silverman LB, Biondi A, Harms DO, Vilmer E, Schrappe M, Camitta B. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet*. 2002 ;359(9321):1909-15.
- 2, Tamai H, Miyake K, Yamaguchi H, Takatori M, Dan K, Inokuchi K, Shimada T. Resistance of MLL-AFF1-positive acute lymphoblastic leukemia to tumor necrosis factor-alpha is mediated by S100A6 upregulation. *Blood Cancer J*. 2011;1(11):e38. doi: 10.1038/bcj.2011.37.
- 3, Tamai H, Miyake K, Yamaguchi H, Shimada T, Dan K, Inokuchi K. Inhibition of S100A6 induces GVL effects in MLL/AF4-positive ALL in human PBMC-SCID mice. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(5):699-703. doi: 10.1038/bmt.2014.18.
- 4, Hsieh HL, Schäfer BW, Cox JA, Heizmann CW. S100A13 and S100A6 exhibit distinct translocation pathways in endothelial cells. *J Cell Sci*. 2002;115(Pt15):3149-58.
- 5, Tamai H, Miyake K, Takatori M, Miyake N, Yamaguchi H, Dan K, Shimada T, Inokuchi K. Activated K-Ras protein accelerates human MLL/AF4-induced leukemo-lymphomogenicity in a transgenic mouse model. *Leukemia*. 2011;25(5):888-91.