

自然免疫シグナルから迫る白血病の分子基盤

武藤朋也

千葉大学医学部附属病院 血液内科

【研究の背景】

申請者らは自然免疫シグナル経路が白血病の発症と維持において負に制御していることを明らかにしており、さらにその現象のメカニズムにおいて癌遺伝子 cMyc の転写因子としての activity 制御の存在を見出した(Muto T et al. Cell Stem Cell, 2022)。具体的には、自然免疫シグナル活性がその経路の中心的役割をはたしている TRAF6 の E3 ユビキチンリガーゼとしての機能による cMyc に K63 型ユビキチン修飾を付加することで、cMyc の転写因子としての機能を抑制する。そこで、申請者は TLR アゴニストが白血病の新規治療薬として有効ではないかと仮説を立てた。

【目 的】

白血病における自然免疫シグナルの治療応用の可能性の検証

【方 法】

白血病細胞株への TLR 刺激の抗腫瘍効果の確認
TLR 刺激した白血病細胞株を用いた遺伝子発現プロファイル解析

【結 果】

想定どおり複数の白血病細胞株において TLR1/2 アゴニストの抗腫瘍効果が確認できた。一方で、十分な増殖抑制効果を得るためには、1-10 μ M という高用量での治療が必要であり、このことは臨床応用へ進むうえで有害事象や有効性を考えると障壁となりうる。そこで、申請者は TLR 刺激により白血病細胞では癌遺伝子 cMyc の activity が抑制される傍ら、癌抑制遺伝子の発現抑制や癌遺伝子の発現亢進などが起きており、これらを標的とした薬剤と TLR アゴニストと併用することで、有効な白血病治療戦略となりうると思った。そこで、TLR 刺激を行った白血病細胞株を用いた遺伝子発現プロファイルの結果より、OGT の発現が亢進し、その結果として幅広いタンパクにおいて N-アセチルグルコサミン修飾が亢進していることを見出し現在注目している。

【考 察】

OGT の白血病における役割は過去にも言われている¹⁾。すなわち、本研究の結果は、自然免疫シグナルの cMyc を介した抗腫瘍効果から白血病細胞がエスケープする機構を獲得する上で、OGT を介した様々なタンパクの N-アセチルグルコサミン修飾の亢進の関与を示唆している。本研究では OGT 阻害剤と TLR アゴニストとの併用療法を検討している。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

TLR のリガンドは腸内細菌叢由来のものや、化学療法時に起こる細胞破壊によって放出される細胞内因性のものなど多岐にわたる。したがって、本研究で注目しているメカニズムは、白血病患者の臨床コースの様々な phase で応用できる可能性があり、今後の成果が期待される。

【参考・引用文献】

- 1) Asthana A, Ramakrishnan P, Vicioso Y, Zhang K, Parameswaran R, Hexosamine Biosynthetic Pathway Inhibition Leads to AML Cell Differentiation and Cell Death. *Mol Cancer Ther.* 2018 Oct;17(10):2226-2237.