

[PRESS RELEASE]

2020年12月25日



京都府公立大学法人
京都府立医科大学
KYOTO PREFECTURAL UNIVERSITY OF MEDICINE

小児白血病で同定された LYN 遺伝子異常に対して チロシンキナーゼ阻害剤の有効性を証明

京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学の富井敏宏大学院生(当時)、今村俊彦講師、細井 創教授らの研究グループは、小児急性リンパ性白血病(ALL)の予後不良群で同定された LYN 関連融合遺伝子である、NCOR1-LYN に対してチロシンキナーゼ阻害剤ダサチニブの有効性を証明し、本件に関する論文が、科学雑誌『Leukemia』に2020年11月16日付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究は、小児 ALL の予後不良群である Ph-like ALL 症例で同定された LYN 関連融合遺伝子である NCOR1-LYN について機能解析や薬剤の有効性を検討したもので、チロシンキナーゼ阻害剤のダサチニブの有効性を、患者白血病細胞を移植したマウスモデルを用いて証明しました。本研究成果をもとに、今後は LYN 関連融合遺伝子を有する ALL においてダサチニブを使用することで治療成績の向上につながることを期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 Leukemia 発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他 雑誌の発行元国 英国 オンライン閲覧 可 (URL) https://www.nature.com/articles/s41375-020-01091-3.pdf?origin=ppub 掲載日 2020. 11. 16
論文情報	論文タイトル (英・日) Leukemic cells expressing NCOR1-LYN are sensitive to dasatinib in vivo in a patient-derived xenograft mouse model NCOR1-LYN を発現する白血病細胞は患者腫瘍移植マウスモデルにおいてダサチニブに対して感受性を示す 代表著者 所属・氏名 京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学 小児科 富井敏宏 共同著者 有 京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学 今村俊彦 京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学 眞弓あずさ 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 小児科 田中邦昭 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 加藤格 京都大学大学院医学研究科発達小児科学 三上貴司

	京都大学大学院医学研究科発達小児科学 滝田順子 京都大学医学研究科人間健康科学系専攻 森田真紀子 京都大学医学研究科人間健康科学系専攻 足立壮一 京都薬科大学病態生理学分野 相馬瑛美 京都市立病院小児科 矢野未央 国立成育医療センター小児がんセンター 坂本謙一 国立成育医療研究センター小児血液・腫瘍研究部 清河信敬 国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 堀部敬三 iPS細胞研究所創薬技術開発室 中畑龍俊 京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学 細井 創
研究情報	代表研究者 京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学 今村俊彦 資金的関与 日本学術振興会科学研究費助成事業、革新的がん医療実用化研究事業

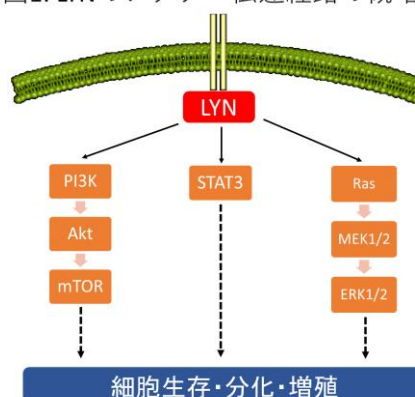
【論文概要】

1 研究分野の背景や問題点

急性リンパ性白血病(ALL)は小児期に発生する造血器悪性疾患の中で、もっとも高頻度にみられる疾患です。小児 ALL の治療成績はこの数十年で飛躍的に向上し、長期生存率は80-90%に到達しました。しかしながら、今なお治療成績の悪いサブグループが存在し、その1つが Ph-like ALL と呼ばれる一群です。Ph-like ALL は、慢性骨髄性白血病や ALL で見られるフィラデルフィア(Ph)染色体は認めないにも関わらず、遺伝子発現プロファイルが Ph 染色体のある ALL(Ph 陽性 ALL)に類似している一群です。近年この群の中で様々な遺伝子異常が同定されており、遺伝子異常の種類によって分子標的薬の併用を検討し、治療成績の向上を図る戦略が行われるようになってきています。

これまでの研究で富井医師らのグループは、Ph-like ALL 症例の中から *NCOR1-LYN* という新たな融合遺伝子を同定しました。LYN は細胞の分化・増殖など様々な細胞のシグナル伝達に関わる酵素であるチロシンキナーゼと呼ばれるものの 1 つです(図 1)。LYN の融合遺伝子は Ph-like ALL で他にも報告されており、チロシンキナーゼ阻害剤の使用が LYN 関連融合遺伝子を有する症例の治療成績の向上につながると期待されます。

図1: LYNのシグナル伝達経路の概略

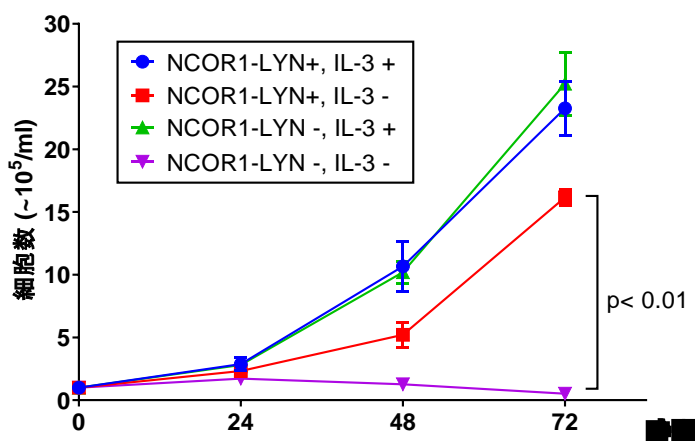


2 研究内容・成果の要点

今回我々の研究において、*NCOR1-LYN* に対して腫瘍性の細胞増殖を発生させるメカニズムを検討すると共に、チロシンキナーゼ阻害剤の効果患者白血病細胞を移植したマウスモデルを用いて検討しました。

最初に、IL-3 依存性に増殖するマウスの血液細胞である Ba/F3 細胞に *NCOR1-LYN* 遺伝子を導入した結果、IL-3 非依存の細胞増殖が確認され、*NCOR1-LYN* が細胞増殖活性を有することが示されました(図 2)。

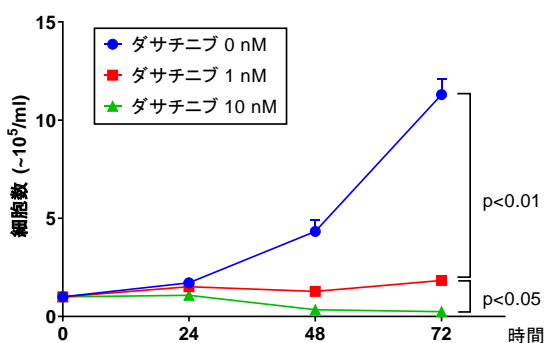
図2



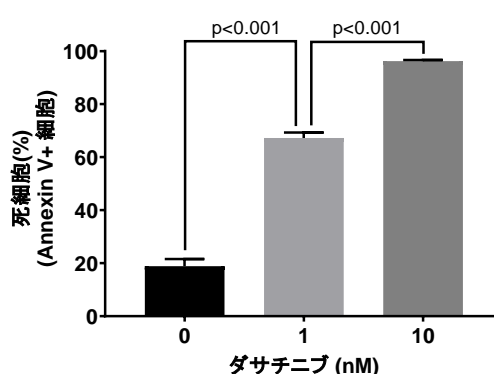
次にチロシンキナーゼ阻害薬のダサチニブを *NCOR1-LYN* 導入 Ba/F3 細胞に投与したところ、有意に細胞増殖が抑制され(図 3A)、細胞死が誘導されていることが確認されました(図 3B)。

3

A

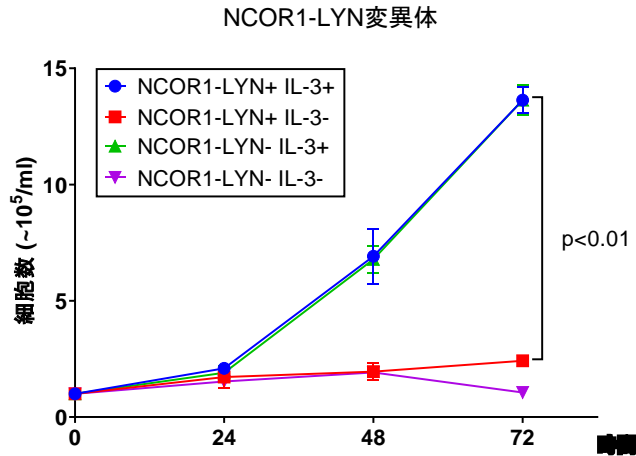


B



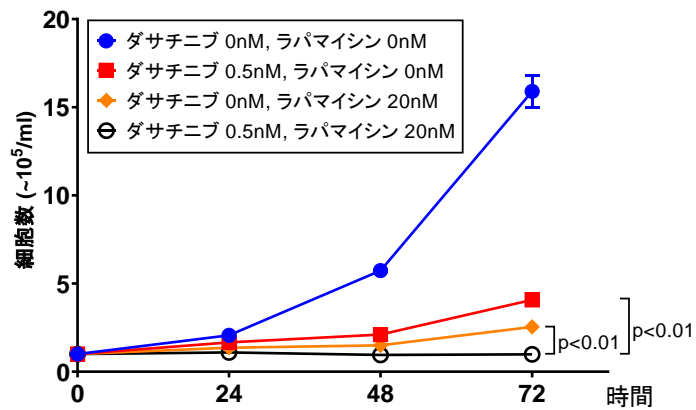
また *LYN* のキナーゼドメインのチロシンをフェニルアラニンに置換した変異体を作製したところ、細胞の自己増殖が見られなくなり、キナーゼドメインのチロシンリン酸化が細胞増殖に必須であることが示されました(図 4)。

図4



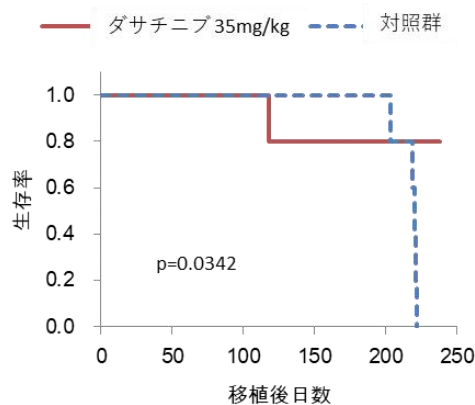
さらに LYN の下流のシグナルである mTOR の阻害剤であるラパマイシンを投与したところ、単剤でも NCOR1-LYN 導入細胞の増殖抑制が確認され、ダサチニブと併用したところ単剤投与より有意な細胞増殖抑制が確認されました(図 5)。

図5



最後に NCOR1-LYN 陽性 ALL 患者白血病細胞を免疫不全マウス(NOG マウス)に移植し、生着したのを確認後、ダサチニブを投与したところ、対照群と比較してマウスの生存期間が有意に延長したことが確認されました(図 6)。

図6



結論として、今回の我々の研究で、

- ① NCOR1-LYN は細胞増殖活性を有しており、細胞増殖には LYN キナーゼドメインのチロシンリン酸化が必要であること
- ② LYN 関連融合遺伝子を有する ALL において、患者検体を用いたマウスモデルではチロシンキナーゼ阻害剤のダサチニブが有効性を示すこと
- ③ NCOR1-LYN 導入マウス造血細胞での検討で、mTOR 阻害剤のラパマイシンも単剤もしくはダサチニブとの併用で有効性を示すことを明らかにしました。

3 今後の展開と社会へのアピールポイント

LYN 関連融合遺伝子を有する白血病症例において、ダサチニブを使用することにより治療成績の向上につながることを期待されます。またダサチニブを用いた化学療法で効果が不十分な際にラパマイシンの併用も治療選択肢として挙げられます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業、革新的がん医療実用化研究事業によって行われました。

<p><研究に関すること> 京都府立医科大学 小児科学 講師 今村俊彦 電話:075-251-5571 E-mail:imamura@koto.kpu-m.ac.jp</p>	<p><広報に関すること> 広報センター[事務局:企画・研究支援課]土屋 電話:075-251-5804 E-mail:kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
---	---