

[PRESS RELEASE]

2022年3月10日



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

多発性骨髄腫に対する RSK2/AKT 二重阻害療法開発の分子腫瘍学的理論基盤を確立

- 難治性造血器悪性腫瘍である多発性骨髄腫に対する新規分子標的治療薬の開発には、細胞遺伝学的・分子生物学的不均一性の克服が重要な課題である。
- 我々のグループは、従来から RSK2 の N 末端キナーゼ活性の制御が骨髄腫における普遍的な治療標的分子となりうることを提唱してきた。今回、さらに RSK2*¹ と AKT*² の二重阻害が強力な治療法と成り得る可能性、ならびにその分子生物学的理論基盤を明確にした。
- RSK2/AKT 二重阻害療法の開発・前臨床研究への展開が期待される。

京都府立医科大学大学院医学研究科血液内科学 病院助教 伊佐怜子、教授 黒田純也、ならびに創薬センター 特任教授 酒井敏行、准教授 堀中真野らの研究グループは、多発性骨髄腫に対する新規分子標的治療戦略候補である RSK2/AKT 二重阻害療法開発のための理論的基盤構築のための研究を行い、本件に関する論文が、科学雑誌『International Journal of Molecular Sciences』に現地時間 2022 年 3 月 8 日付で掲載されましたのでお知らせします。

本研究では、難治性造血器腫瘍である多発性骨髄腫において、細胞シグナル伝達分子である RSK の N 末端キナーゼ活性と、同様に細胞シグナル伝達分子である AKT を同時阻害することによって、骨髄腫細胞の増殖、生存、治療抵抗性獲得などを普遍的に支配する数多くの遺伝子・分子を多重に制御し、その結果、遺伝子異常や染色体異常のパターンの異なる多様な骨髄腫細胞に対して、普遍的に強力な抗腫瘍効果を誘導しうることを明らかにしました。

本研究の成果を理論的基盤とし、多発性骨髄腫に対する RSK2/AKT 二重阻害療法の開発の促進が期待されます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 International Journal of Molecular Sciences 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 スイス オンライン閲覧 可 (URL) https://www.mdpi.com/1422-0067/23/6/2919 論文掲載日 現地時間：2022年3月8日
論文情報	論文タイトル The rationale for the dual targeting therapy for RSK2 and AKT in multiple myeloma. 多発性骨髄腫に対する RSK2、AKT 二重阻害療法の理論的基盤 代表著者 所属・氏名 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 伊佐怜子

～京都府立医科大学は 2022 年、創立 150 周年を迎えます～

	<p>共同著者 所属・氏名 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 黒田純也 京都府立医科大学 創薬センター 酒井敏行 京都府立医科大学 創薬センター 堀中真野 京都府立医科大学 創薬センター 安田周祐 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 塚本 拓 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 水原健太郎 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 藤林悠人 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 民西葉子 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 岡本明也 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 金山悠加 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 木元弥生 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 水谷信介 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 志村勇司 京都府立医科大学 分子診断治療センター 谷脇雅史</p>
<p>研究情報</p>	<p>研究課題名 「多発性骨髄腫に対する普遍的分子治療戦略の開発」</p> <p>代表研究者 所属・氏名 京都府立医科大学大学院医学研究科 血液内科学 黒田純也</p> <p>資金的関与（獲得資金等） 日本血液学会研究助成 文部科学省科学研究費助成事業 AMED革新的がん医療実用化研究事業 日本白血病研究基金研究助成事業 日本骨髄腫学会奨励賞</p>

【論文概要】

1. 研究の背景

多発性骨髄腫(MM)は2番目に頻度の高い造血器悪性腫瘍であり、高齢化社会において有病率は増加の一途にあります。近年の抗MM治療薬の進歩は目覚ましいものがありますが、従来、極めて難治性であり、今も完治を得ることは容易ではなく、予後の改善をもたらす治療戦略の開発が求められています。

多くの新規治療薬の開発にも関わらず、いまだに完治を導くことが容易でない原因の一つは、MMにおいては腫瘍細胞の有する染色体異常、遺伝子異常が高度、かつ複雑であること、さらにそうした細胞遺伝学的・分子生物学的異常が患者さんごとに異なること、一人の患者さんにおいても体内の腫瘍細胞ごとに少しずつ異なることにあります。すなわち、こうした分子腫瘍学的異常の高度複雑性と不均一性のために、薬剤の効果が患者さん毎、ならびに腫瘍細胞毎に異なり、治療中に薬剤の効きにくい腫瘍細胞が残されたり、あるいは新たに生じたりすることで、それらが最終的には増えてしまうことが治療効果喪失の原因となります。こうしたことから、私達の研究チームは、「多くの患者さん、全ての腫瘍細胞において普遍的に病態形成に関わる分子異常を同定し、その制御戦略を開発すること」を最も直達的な治療法開発へのアプローチと位置付け、2008年以来、研究テーマの一つと

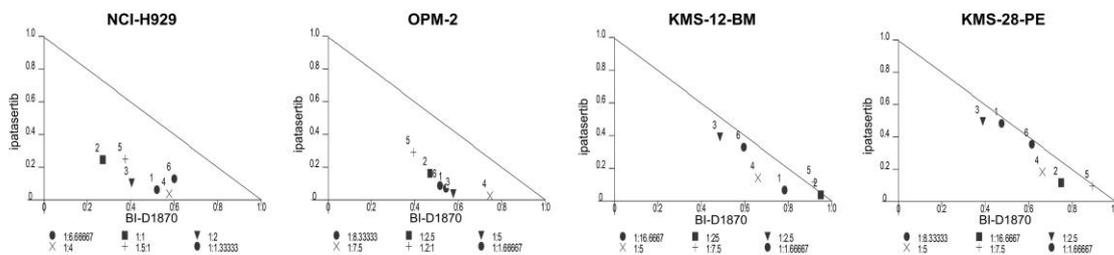
～京都府立医科大学は2022年、創立150周年を迎えます～

して探索的研究を継続してきました。そうした経緯において、私達は、RAS/MAPK シグナル経路の最下流において、多くの分子の活性制御を行うハブ分子として機能する AGC キナーゼである RSK2 の N 末端キナーゼ、ならびにその活性を制御するセリン・スレオニンキナーゼである PDPK1*³ が 90%以上の MM 症例で普遍的に活性化していること、病態形成に重要な多くの役割を担っていることを見出しました (Shimura Y, Mol Cancer Ther 2012; Chinen Y, Cancer Res 2014; Tatekawa S, Br J Haematol 2017)。しかしながら、より確実な治療効果の獲得のためには、さらなる付加的治療戦略の開発が重要な課題となりました。

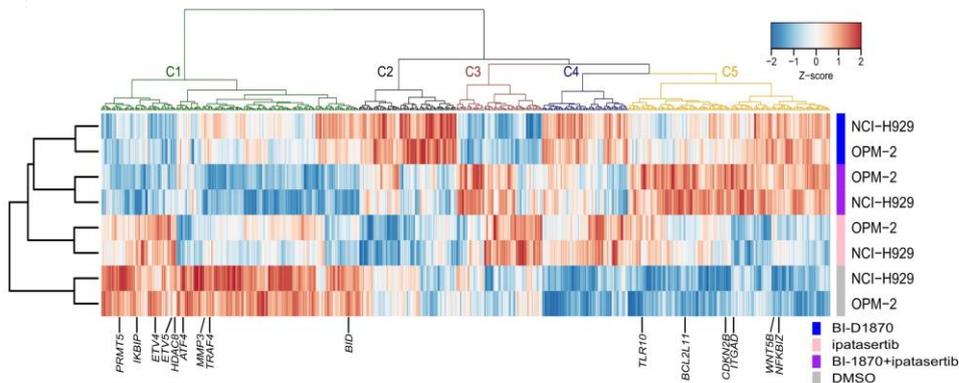
2. 研究の成果

本研究では、PDPK1 が活性制御を司る RSK2 以外の AGC キナーゼの一つである AKT を、RSK2 の N 末端キナーゼと同時阻害することによって、アポトーシス誘導分子である BIM の誘導、BID の活性化を伴うプログラム細胞死誘導を介した強力な抗腫瘍効果を骨髄腫細胞にもたらしうることを見出しました (図 A)。また、網羅的遺伝子発現解析、ならびに Gene Set Enrichment 解析などによる詳細な解析の結果 (図 B)、RSK2/AKT 二重阻害は、それぞれの分子を単独で阻害した時と比し、有意に強力に MYC 被制御遺伝子、mTOR 被制御遺伝子、リボゾームバイオジェネシス関連分子、サイトカイン・ケモカイン誘導性細胞活性化分子など、骨髄腫細胞の増殖、生存、治療抵抗性獲得などを普遍的に支配する数多くの遺伝子・分子を多重に制御し (図 C)、その結果、遺伝子異常や染色体異常のパターンの異なる多様な骨髄腫細胞に対して、普遍的に強力な抗腫瘍効果を誘導しうることが明らかになりました。

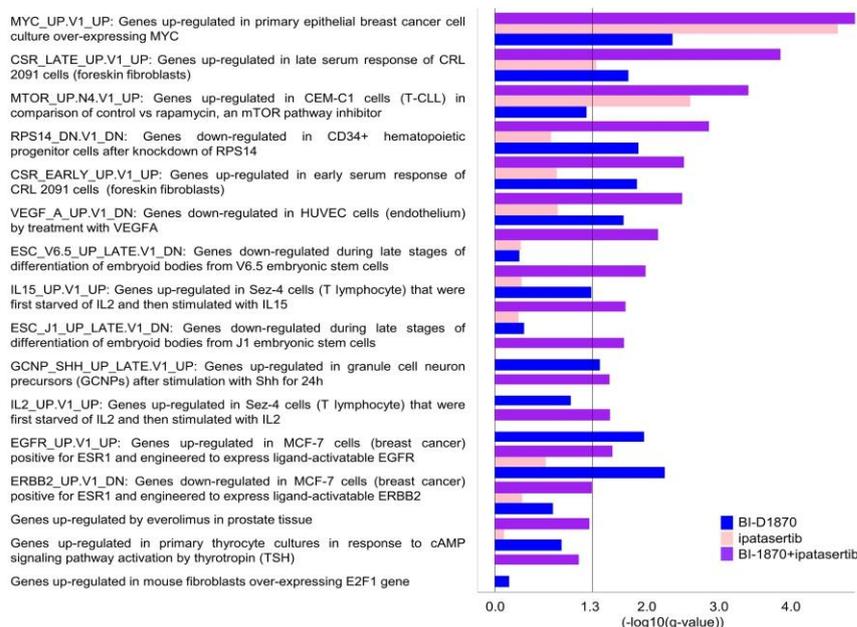
A. 各種骨髄腫細胞株における RSK2-N末端キナーゼドメイン、AKTの同時阻害による相加・相乗的抗腫瘍効果



B. 骨髄腫細胞株における RSK2-N末端キナーゼドメイン、AKTの単独・二重阻害による遺伝子発現



C. RSK2-N末端キナーゼドメインとAKTの二重阻害は、骨髄腫病態形成を促進する様々な遺伝子セットの発現をより強力に阻害する



3. 今後の展望

現在、私達の研究チームでは、本研究の成果を理論的基盤として多発性骨髄腫に対するRSK2/AKT二重阻害療法の開発を目指すリード・ヒット化合物のスクリーニングから前臨床試験へと研究を展開しており、いつかは患者さんに届けられる治療薬開発の日を目指してプロジェクトを継続中です。

<単語注>

※1 RSK2: RSK(リボソームS6キナーゼ)ファミリーメンバーであり、RASやMAPKなどのがん遺伝子の細胞シグナルを媒介することで細胞増殖を促進する多くの分子を制御するセリン・スレオニンキナーゼのひとつです。

※2 AKT: 細胞周期を停止する分子やアポトーシスを誘導する分子を抑制したり、細胞内の代謝を司ったりすることで細胞の生存や増殖に作用する主要な細胞シグナル伝達分子です。

※3 PDK1: 細胞の生存や増殖、糖代謝など細胞機能に必須の役割を担う23種のAGCキナーゼのほか、細胞遊走や細胞分裂などに関わる一部の非AGCキナーゼの活性を制御するマスター制御分子として広範な細胞機能に関与する働くセリン・スレオニンキナーゼです。

<研究に関すること>

血液内科学 教授 黒田純也

電話: 075-251-5740

E-mail: junkuro@koto.kpu-m.ac.jp

<広報に関すること>

事務局企画広報課 土屋

電話: 075-251-5804

E-mail: kouhou@koto.kpu-m.ac.jp

～京都府立医科大学は2022年、創立150周年を迎えます～