

## 第166回 原医研セミナーのご案内

下記のとおりセミナーを開催いたします。多数ご参集ください。

### 記

日 時：平成27年4月16日（木）午後4時～

場 所：霞総合研究棟 7階 701セミナー室

#### 1. 演 題：ヒストン脱メチル化酵素 Fbx110 の白血病発症における機能解析

演 者：疾患モデル解析研究分野 上田 健 助教

研究室では以前に、難治性造血器腫瘍である骨髄異形成症候群でよく見られる第7番染色体長腕欠損症候群の責任遺伝子 Samd9L ノックアウトマウスを作製し、その疾患発症機構を解析する過程で、ヒストン脱メチル化酵素 Fbx110 (F-box and leucine-rich repeat protein 10)が白血病発症に協調的に機能することを見出した。Fbx110は、ヒストン H3 の36番目のリジン残基 (H3K36)のジメチル化をモノメチル化するヒストン脱メチル化酵素である。ヒストン修飾を介して遺伝子の転写促進に機能する一方で、ES細胞では non-canonical なポリコム複合体 PRC1 のサブユニットとして、転写抑制にも関与すると報告されている。臨床的には急性骨髄性、リンパ性白血病で Fbx110 の高発現が認められる。Fbx110 と白血病発症への関与を個体レベルで検討する目的で、造血幹細胞で Fbx110 が過剰発現するトランスジェニック (Fbx110 Tg)マウスを作製し解析を行った。その結果、Fbx110 Tg マウスは生後約1年半までに全例が骨髄性白血病、またはB細胞性白血病を発症し致死となることが明らかとなった。Fbx110は、単独で生体において癌遺伝子として機能し、白血病の病態に促進的に寄与すると考えられる。本演題では白血病発症における Fbx110 の機能ならびに分子治療標的としての可能性に関する知見についても紹介したい。

#### 2. 演 題：抗 38 キメラ型抗原レセプター (CAR) を利用した inducible immunotherapy の開発と急性骨髄性白血病への応用

演 者：大学病院 血液内科 三原 圭一朗 講師

近年、欧米中心に細胞表面抗原に対するキメラ型抗原レセプター (CAR) を有する T 細胞を応用した臨床治験 (免疫療法) が行われている。例に挙げると、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) 細胞の表面に発現する CD19 抗原に対する抗 CD19-CAR を T 細胞の表面に発現させ、その細胞を再発難治 DLBCL 患者に移植した結果 (adoptive immunotherapy)、奏効率 80%、完全寛解率 50-60% という予想を遥かに超える著明な効果が報告されている。我々もまた、前臨床において、これまで抗 CD38-CAR を利用した B 細胞性腫瘍に対する優れた効果を報告してきた。しかしながら、これまで、急性骨髄性白血病 (AML) に対する有効な CAR の報告はほとんどない。我々は、臨床応用も視野に入れ、抗 CD38-CAR を応用し、AML に対する免疫療法を確立させることを目的とし、新たな概念「inducible immunotherapy」を提唱し、その詳細について報告する。