



本件の報道解禁につきましては、平成 27 年 8 月 20 日（木）午後 6 時をお願いいたします。

平成 27 年 8 月 20 日

白血病幹細胞の栄養メカニズムを解明

-再発を軽減する新しいコンセプトの治療法開発に期待-

【本研究のポイント】

- * 抗がん剤治療後の再発の原因となる細胞として知られている慢性骨髄性白血病（CML）(*1)幹細胞(*2)の維持に必要な栄養源獲得のメカニズムを、動物モデルを使って解明しました。
- * さらに、この栄養補給の阻害剤を既存の抗がん剤治療と併用することで再発を軽減する新しい治療法を考案しました。

【概要】

CML は白血病の一種であり、治療後の再発が重大な問題となっています。広島大学原爆放射線医科学研究所の仲 一仁准教授（前金沢大学がん進展制御研究所准教授、平成 27 年 4 月 1 日より現職）、瀧原 義宏教授らは、韓国 CHA 大学校 CHA がん研究所の Seong-Jin Kim 教授、金沢大学医薬保健研究域薬学系の加藤 将夫教授らとの国際共同研究を平成 22 年より行い、CML 再発の原因となる「CML 幹細胞」の代謝産物を解析し、CML 幹細胞の栄養源となる物質を発見しました。さらに、動物モデルを使った研究により、この栄養補給のメカニズムをおさえることで、CML の再発を軽減する新しい治療法を開発しました（特許出願中）。

この治療剤は、CML 幹細胞の発生源である造血幹細胞には作用しないことから、副作用の少ない新しいコンセプトの治療法として期待されます。この研究成果は英国のオンライン科学誌 Nature Communications に 8 月 20 日午後 6 時（日本時間）に掲載される予定です。

【論文情報】

掲載誌：Nature Communications

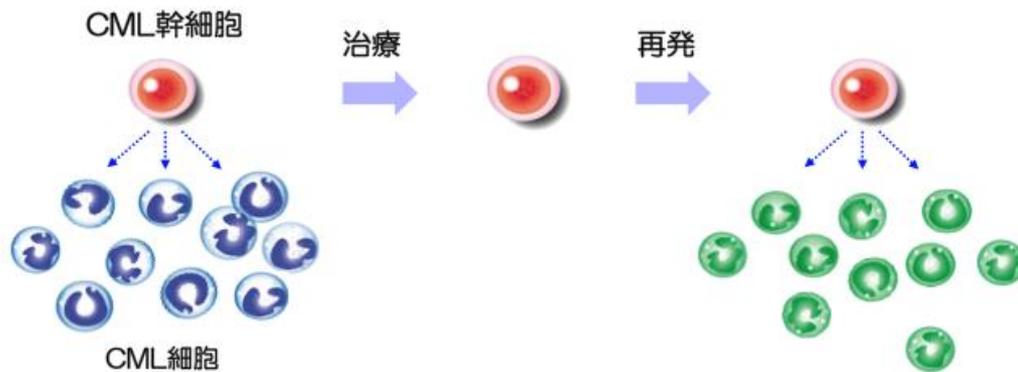
論文タイトル：Dipeptide species regulate p38MAPK-Smad3 signalling to maintain chronic myelogenous leukaemia stem cells.

(和訳) ジペプチド種が p38MAPK-Smad3 シグナルの制御により CML 幹細胞を維持する

著者： Kazuhito Naka (仲 一仁) *, Yoshie Jomen (定免由枝), Kaori Ishihara (石原薫理), Junil Kim, Takahiro Ishimoto (石本尚大), Eun-Jin Bae, Robert P. Mohny, Steven M. Stirdivant, Hiroko Oshima (大島浩子), Masanobu Oshima (大島正伸), Dong-Wook Kim, Hiromitsu Nakauchi (中内啓光), Yoshihiro Takihara (瀧原義宏), Yukio Kato (加藤将夫), Akira Ooshima (大島章), Seong-Jin Kim. *

【背景】

CML 患者の特効薬として、世界初の分子標的医薬として知られるチロシンキナーゼ阻害薬（イマチニブ）(*3)が開発され、治療成績は飛躍的に改善されました。しかし、チロシンキナーゼ阻害薬をもってしても CML は根治せず、治療を止めると再発を起してしまうことが明らかになってきました。そのため、患者は高価なチロシンキナーゼ阻害薬を服用しつづけなければならず、とても重大な問題となっています。

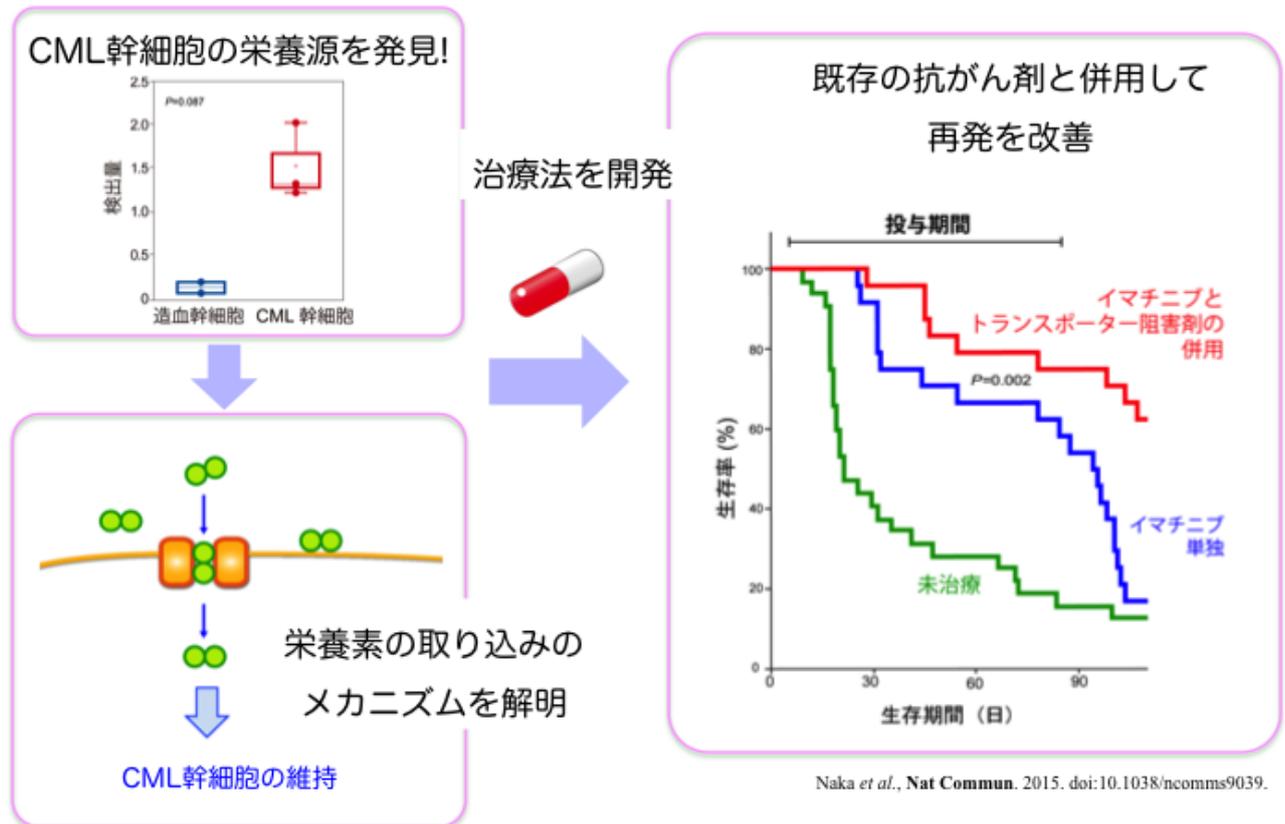


最近、このような再発の原因として、CML 幹細胞が注目されています。CML 幹細胞は非常に多くの CML 細胞を生み出すもととなる細胞であり、悪いことにチロシンキナーゼ阻害薬に対して抵抗性を示します。その結果、もし、治療後も CML 幹細胞が残ってしまうと、そこから再発が引き起こされると考えられます（上図）。すなわち、CML の再発を克服するには、この CML 幹細胞を根治する新しい治療法を開発することが求められています。

【研究の内容】

本研究では CML の動物モデルから CML 幹細胞を取り出し、細胞内での代謝産物を解析しました。その結果、ジペプチド(*4)という栄養源が CML 幹細胞で非常に高くなっていることを発見しました（下図の左上）。さらに、CML 幹細胞において、このジペプチドの取り込みを行うメカニズムを解明しました（下図の左下）。私たちの体をつくる大切な栄養素のひとつにアミノ酸が知られていますが、ジペプチドはこのアミノ酸が2つつながった物質です。簡単にアミノ酸に分解されることから、栄養素として機能することが考えられます。CML 幹細胞は密かにこのジペプチドを取り込み、栄養源にしていたと考えられます。

実際に、ジペプチドの取り込み阻害剤とチロシンキナーゼ阻害剤との併用治療を行うと、CML を発症したマウスの再発を軽減できることを見出しました（下図の右）。



【今後の展開】

このメカニズムは正常造血幹細胞において機能していないことから、副作用の少ない治療法となることが期待されます。さらに、この阻害剤は安全な抗生物質として既に承認されている治療薬です。将来、CML 幹細胞の栄養補給をターゲットとする阻害剤はチロシンキナーゼ阻害剤との併用により、CML 患者の再発を軽減する新しい治療法となることが期待されます（特許出願中）。

【用語の解説】

*1 **慢性骨髄性白血病（CML）**：成人における骨髄増殖性腫瘍。発症原因として恒常的チロシンキナーゼ活性を示す BCR-ABL1 が知られている。数年の慢性期の後、移行期を経て、急性転化期へと進行するため、慢性期のうちに十分な治療を行うことが重要となる。

*2 **慢性骨髄性白血病（CML）幹細胞**：CML 細胞を生み出す供給源となる細胞。正常造血幹細胞が発生起源として知られている。チロシンキナーゼ阻害剤に対して抵抗性を示す。治療後、残存した CML 幹細胞が再発を起こす。

*3 **チロシンキナーゼ阻害剤（イマチニブ）**：BCR-ABL1 の恒常的なチロシンキナーゼ活性を直接抑制する世界初の分子標的医薬。CML 患者の治療を劇的に改善した。この功績により開発者らはアメリカのノーベル賞と言われるラスカー賞を 2009 年に受賞している。しかし、治療後の再発が臨床上の重大な問題となっている。

*4 **ジペプチド**：栄養素として知られるアミノ酸が 2 つつながった物質。分解され、アミノ酸になる。細胞表面に存在するトランスポーターというタンパク質によって、細胞内に取り込まれる。

【お問い合わせ先】

原爆放射線医科学研究所放射線災害医療研究センター
医学分野 幹細胞機能学研究分野
准教授 仲 一仁（なか かずひと）
Tel/FAX：082-257-5808
E-mail：kanaka55@hiroshima-u.ac.jp