



# 白血病幹細胞の栄養メカニズムを発見

-再発を軽減する新しいコンセプトの治療法開発に応用-

説明者

広島大学 原爆放射線医科学研究所

幹細胞機能学研究分野

なか かずひと

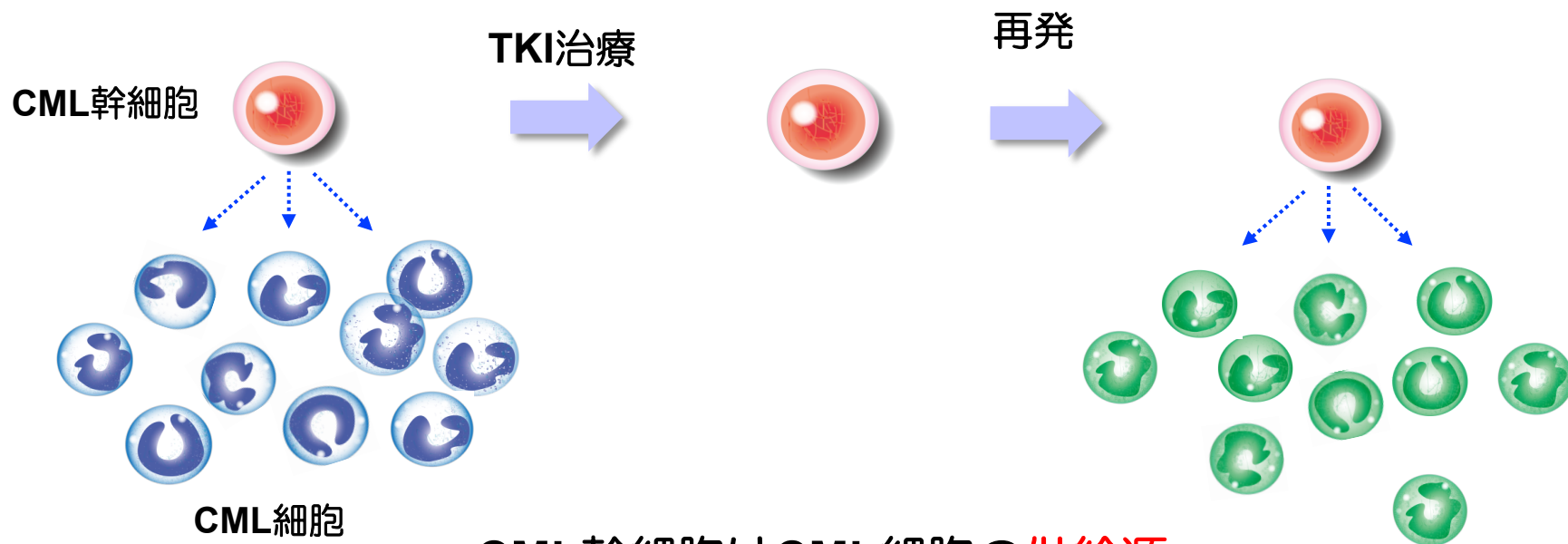
仲 一仁

掲載論文 **Naka K., Jomen Y., Ishihara K., Kim J.I., Ishimoto T., Bae E., Mohny R.P., Stirdivant S.M., Oshima H., Oshima M., Kim D.-W., Nakauchi H., Takihara Y., Kato Y., Ooshima A., and Kim S.J.**

**Dipeptide species regulate p38-MAPK-Smad3 signalling to maintain chronic myelogenous leukaemia stem cells.**

**[Nat. Commun. 6:8039 doi: 10.1038/ncomms9039 \(2015\).](https://doi.org/10.1038/ncomms9039)**

# 慢性骨髄性白血病(CML)幹細胞は再発を引き起こす原因



CML幹細胞はCML細胞の供給源

CML幹細胞はTKI抵抗性

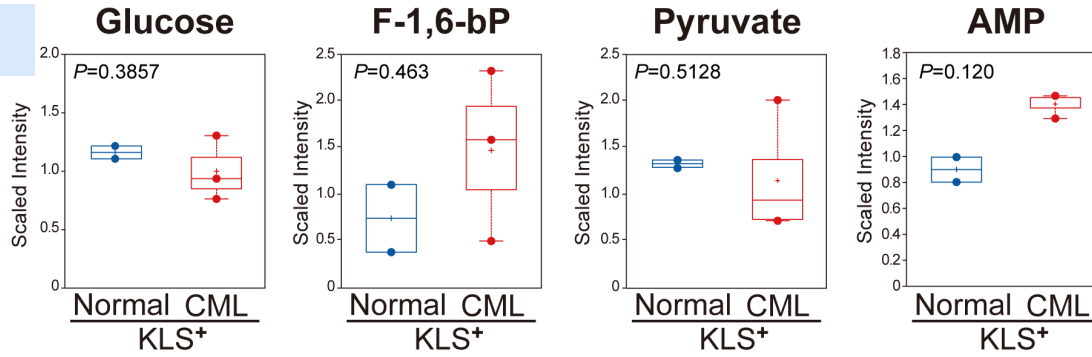
残存したCML幹細胞は再発の原因

CML幹細胞を根治する新しい治療法の開発を目的とした研究をおこなっています。

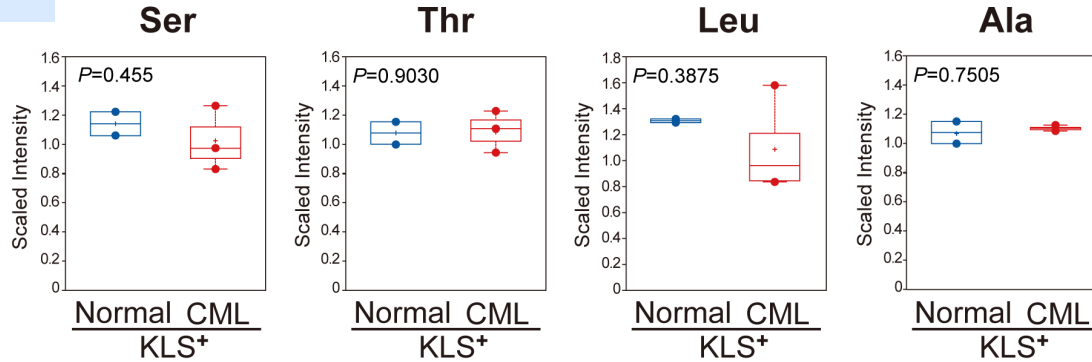
# CML 幹細胞と造血幹細胞のメタボローム解析

細胞内の代謝産物を測定

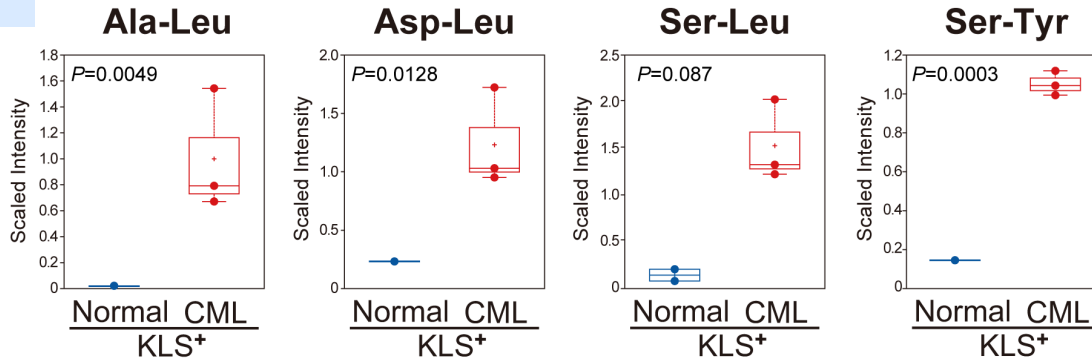
## エネルギー源



## アミノ酸

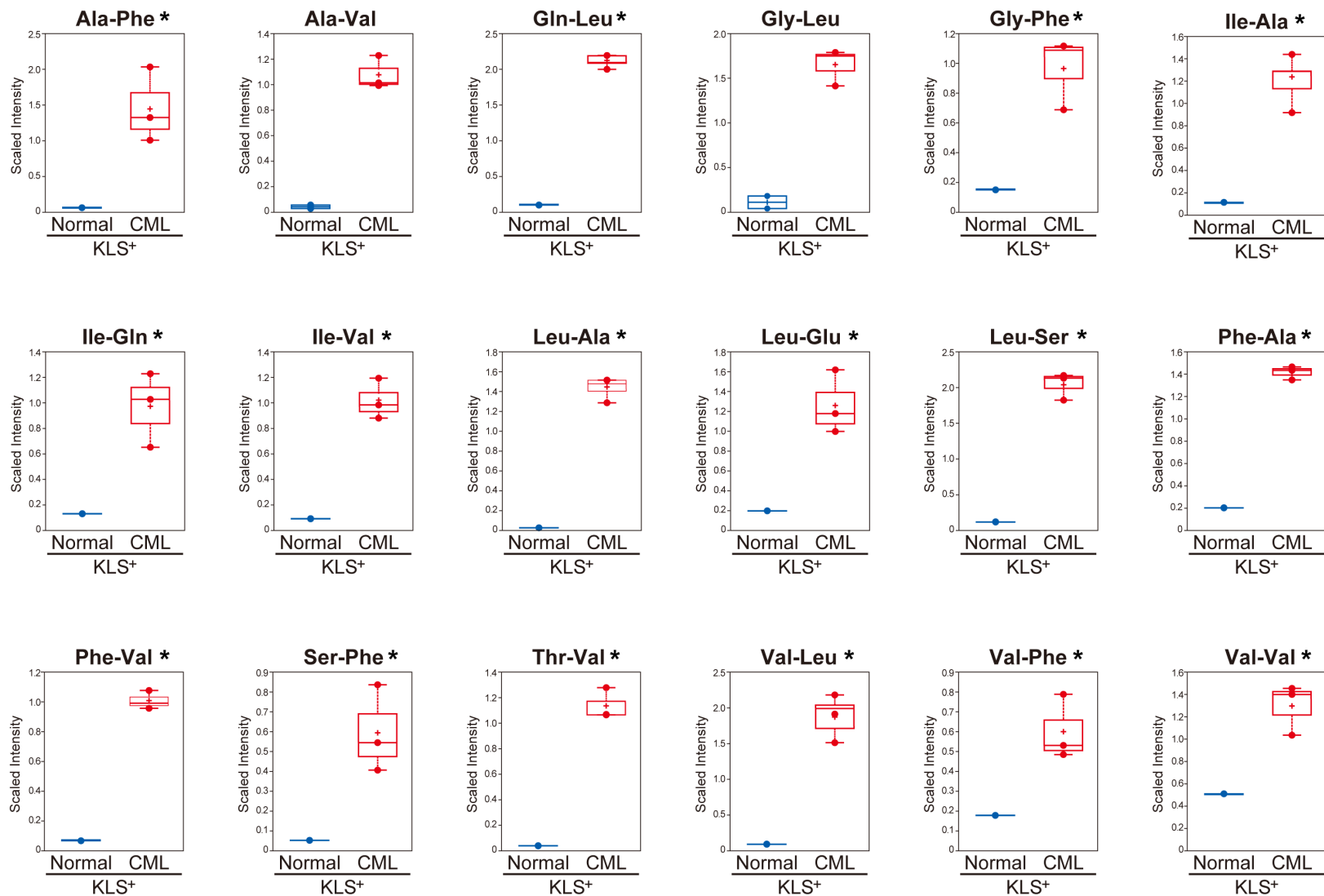


## ジペプチド



アミノ酸が二つ  
つながった  
ジペプチド種が増加 !!

# CML 幹細胞と造血幹細胞のメタローム解析



マウスCML幹細胞においてジペプチド種が高発現していた

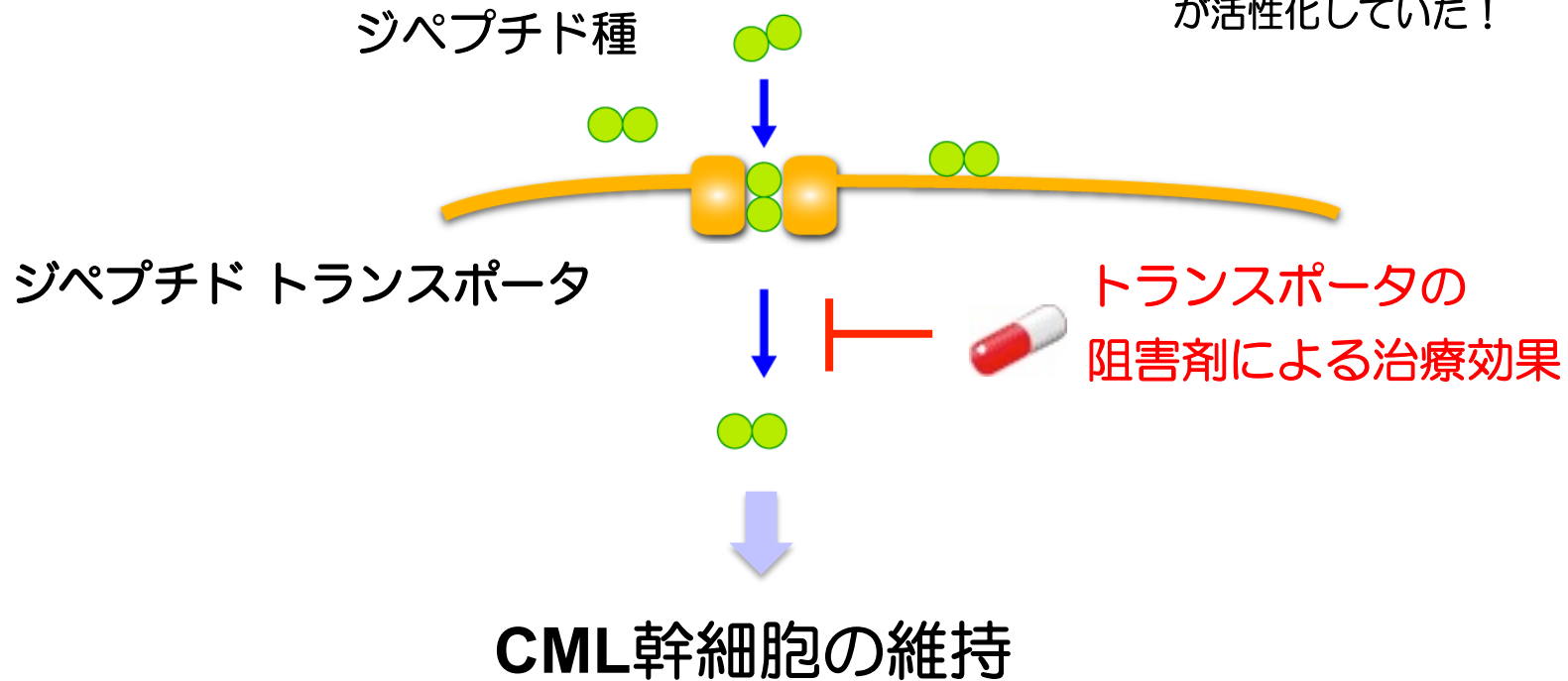
# CML幹細胞のジペプチド獲得メカニズム

CML幹細胞では

ジペプチド種を取込む

ジペプチドトランスポータ (Slc15A2)

が活性化していた！

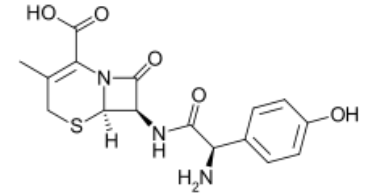
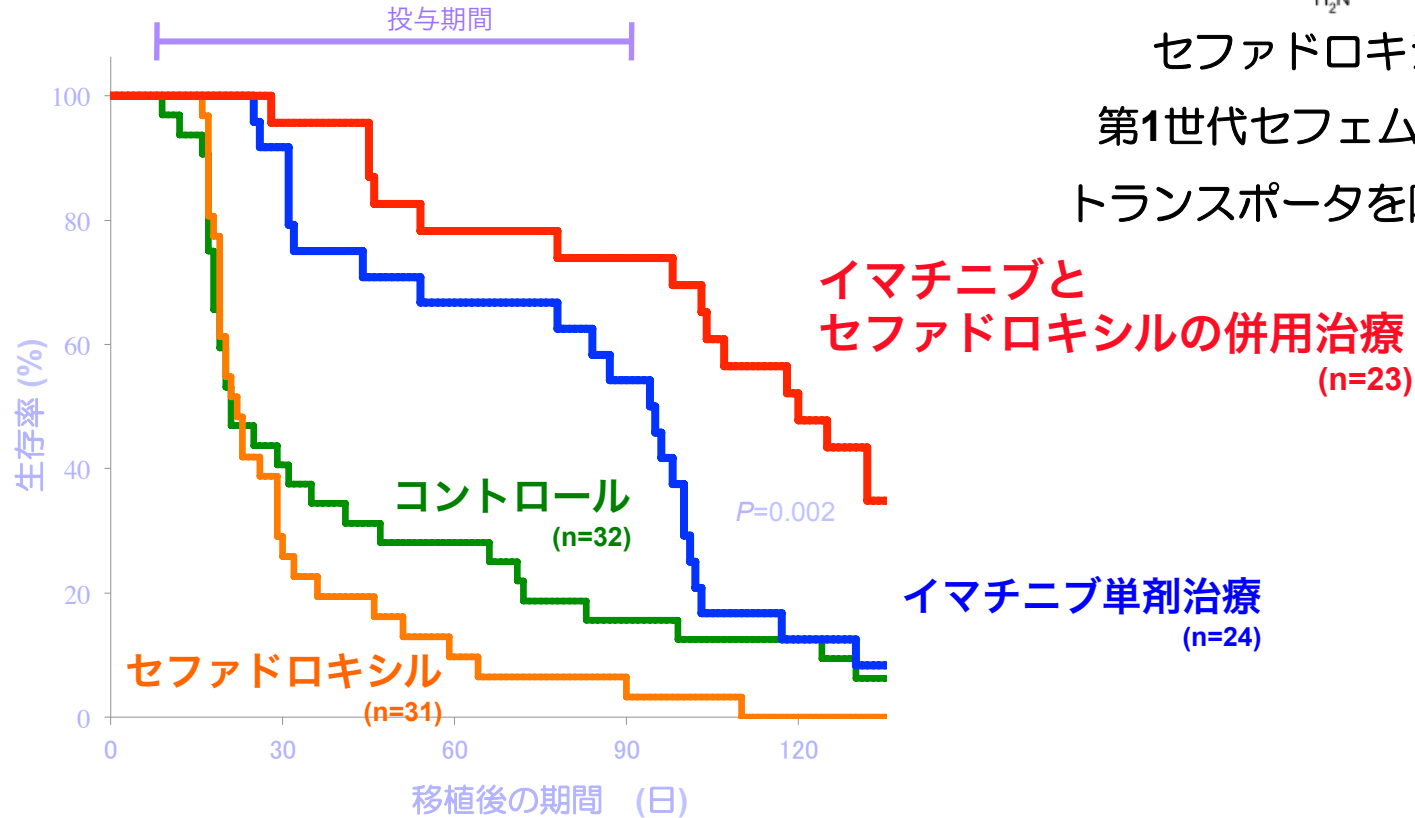


CML幹細胞はトランスポータを活性化し、ジペプチド種を栄養源として取込んでいた。

Naka et al., *Nat. Commun.* doi: 10.1038/ncomms9039 (2015).

# トランスポータ阻害剤によるCML幹細胞の治療法を開発

## CMLマウスモデルの生存期間の解析



セファドロキシル

第1世代セフェム経口薬

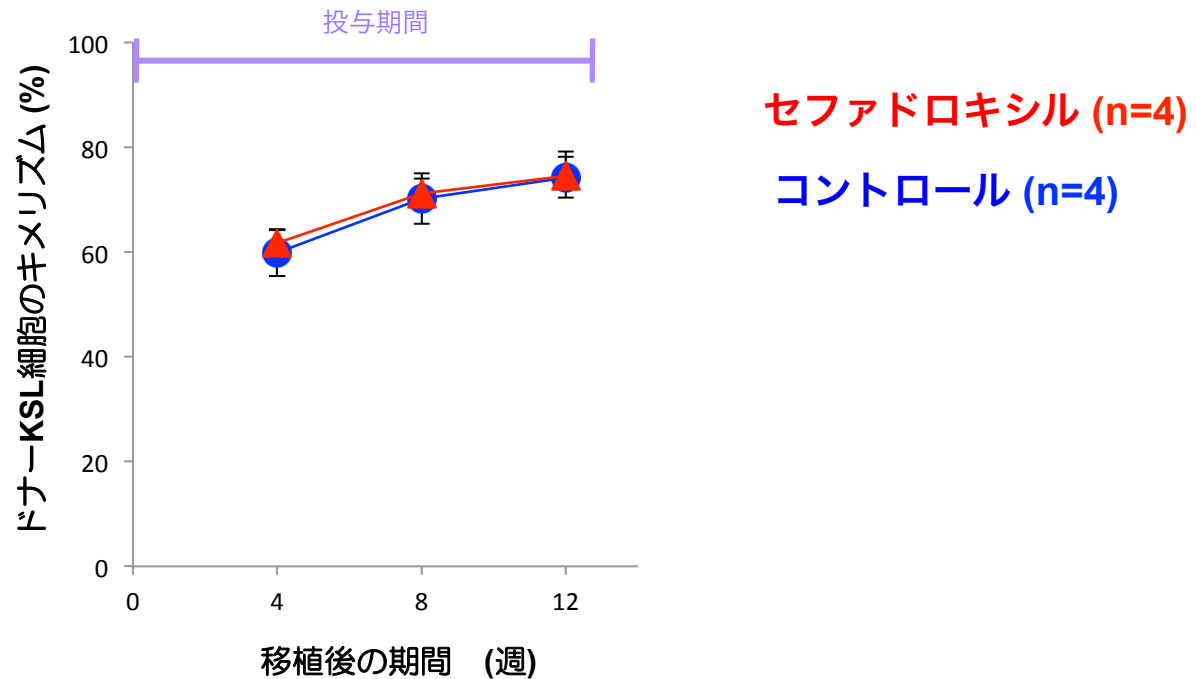
トランスポータを阻害する

Naka *et al.*, *Nat. Commun.* doi: 10.1038/ncomms9039 (2015).

トランスポータ阻害剤とイマチニブの併用はCMLマウスの再発を改善した

# 正常造血幹細胞に対する副作用

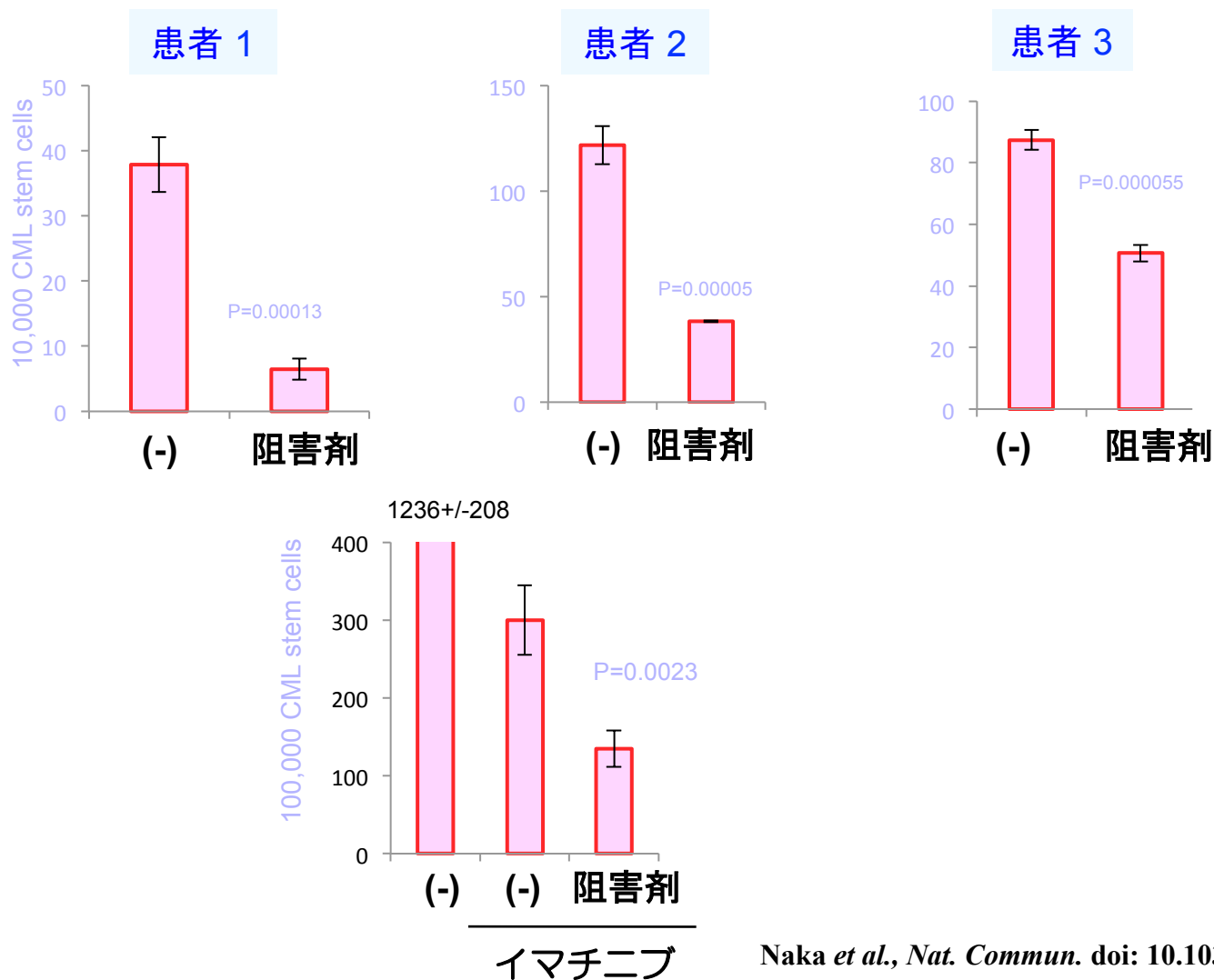
## 正常造血幹細胞への トランスポータ阻害剤の副作用



Naka *et al.*, *Nat. Commun.* doi: 10.1038/ncomms9039 (2015).

トランスポータ阻害剤は正常造血幹細胞を抑制しなかった

# ヒトCML患者のCML幹細胞に対する栄養阻害薬の抑制効果

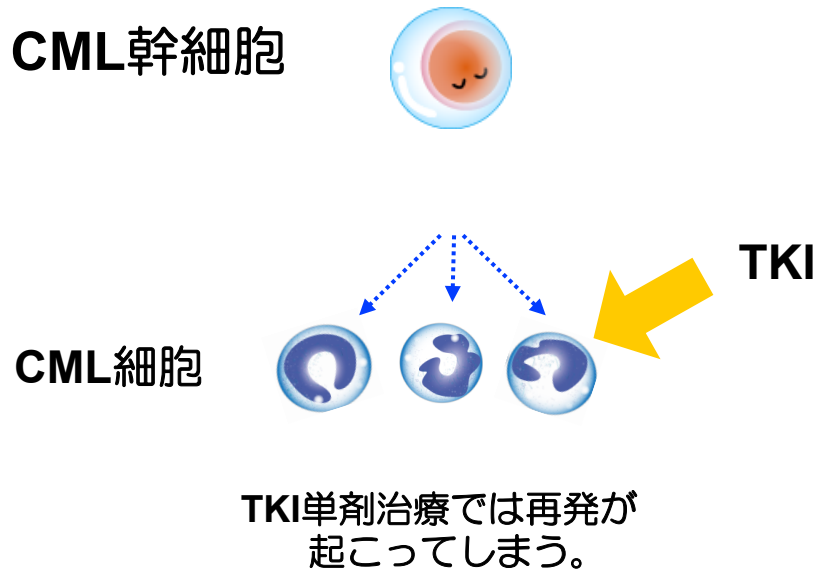


トランスポータ阻害剤によりヒトCML幹細胞のコロニー形成能が抑制された<sup>8</sup>

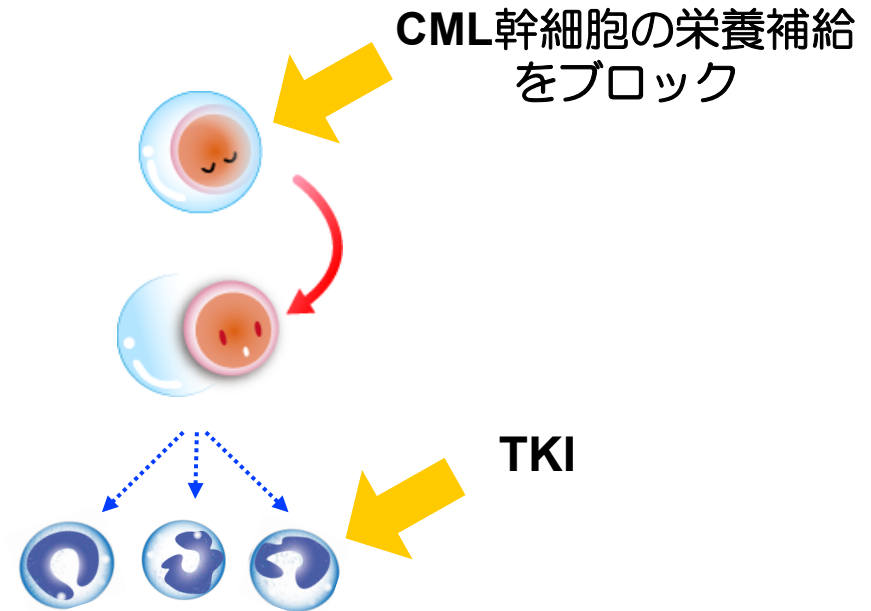


# まとめ

## 現在のCML治療



## 次世代のCML治療



CML幹細胞の**栄養補給を遮断する阻害剤**と現在のTKIとの併用投与により  
CMLの再発を克服する次世代の治療法となることが期待されます。

# 本日のポイント

## 1. マウスCML幹細胞 (再発の原因となる細胞)の栄養源を解析

ジペプチド種(アミノ酸が2個結合)を取込んでいた

ジペプチドのトランスポータが活性化していた

## 2. CMLマウスモデルを用いた治療効果

トランスポータ阻害剤(セファドロキシル)とイマチニブの併用により再発を改善

セファドロキシルは既に承認された抗生剤、副作用が少ない

(他の1-4世代セフェム系抗生剤はCML幹細胞の抑制効果なし)

## 3. 今後の課題

治療効果の向上

他の白血病や、固形がんのがん幹細胞治療への応用