

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08429

研究課題名（和文）MYC関連難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫に対する新規治療標的の開発

研究課題名（英文）Development of Novel Therapeutic Targets for MYC-Related Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma

研究代表者

宮脇 恒太（Miyawaki, Kohta）

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：50774709

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）は最も頻度の高い悪性リンパ腫でありながら、約5割の患者が亡くなっている。特にMYC関連DLBCLは治療が困難である。本研究では、MYC関連DLBCLに対する新たな治療戦略を創出することを目的とした。多くの患者検体を用いた遺伝子発現解析により、臨床的予後が不良な患者で高発現している代謝関連分子を同定し、その分子がMYCによって制御されていることを確認した。さらに、この分子に対する治療がin vitroおよびin vivoで高い効果を示した。本研究は、MYC関連DLBCLに対する新たな標的治療の有効性を示したものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）は最も頻度の高い悪性リンパ腫であり、我々はその中でも特に予後が厳しいMYC関連DLBCLに焦点を当て、新たな治療戦略を創出することを目指した。本研究ではMYC関連DLBCLに対する新たな治療標的を同定するとともに、その有効性と治療の実現可能性を高める重要な知見を提供したものであり、今後の治療法開発に大きく寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of malignant lymphoma, with a mortality rate of approximately 50%. Among these, MYC-related DLBCL is particularly difficult to treat. This study aimed to develop new therapeutic strategies for MYC-related DLBCL. Through comprehensive gene expression analysis of numerous patient samples, we identified metabolic-related molecules highly expressed in patients with poor clinical prognosis and found that their expression is regulated by MYC. Furthermore, we confirmed that targeting these molecules showed significant therapeutic effects in both in vitro and in vivo models. This study demonstrates the efficacy of a new targeted therapy for MYC-related DLBCL, providing a potential new treatment option for this challenging subtype.

研究分野：造血器悪性腫瘍

キーワード：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 DLBCL MYC MYC関連DLBCL 分子標的薬

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は、最も頻度の高い悪性リンパ腫であり、全リンパ腫の約 30% を占める。しかし、治療成績は決して満足できるものではなく、約 5 割の患者が治療後 5 年以内に再発や進行により亡くなっている。このような難治性 DLBCL の治療法開発は急務である。特に、癌原遺伝子である c-MYC (MYC) の過剰発現や変異を有する MYC 関連 DLBCL は、治療が困難なケースが多い。しかし、MYC 自体に対する創薬は、MYC が多くの正常細胞でも重要な遺伝子の制御に関与しているため、有害事象のリスクが高く、極めて困難とされている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、大規模な臨床検体の解析を通じて、MYC 関連 DLBCL に対する新たな治療戦略を創出することである。具体的には、MYC 自体ではなく、MYC の制御下において DLBCL の増殖に不可欠な働きをする分子を同定し、それを標的とした治療法の有効性を検証することを目指した。

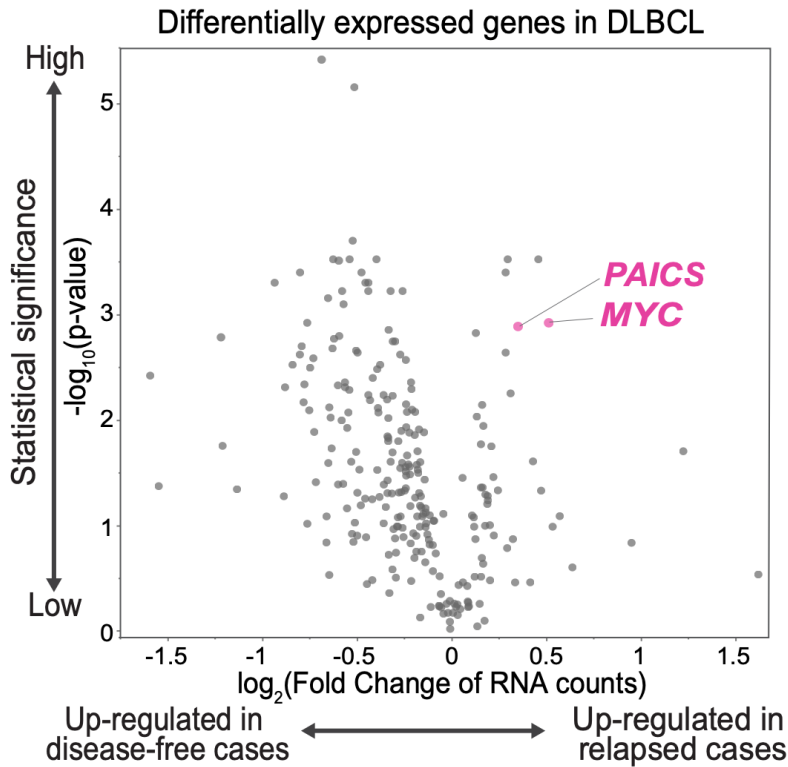
3. 研究の方法

研究は以下の方法で進められた：

- 1) 網羅的遺伝子発現解析：多数の DLBCL 患者検体を用い、遺伝子発現プロファイリングを実施した。
- 2) 当該標的遺伝子と MYC との関連性の検証：
 - 2)-1 高発現遺伝子の中から、MYC の発現と強く相関する代謝関連分子を探索した。
 - 2)-2 MYC をノックダウンすることで、同定した遺伝子の発現の変化を検証した。
- 3) 治療効果の検証：同定した分子に対する治療効果を検証するため、阻害剤を用いて、in vitro および in vivo (DLBCL マウスモデル) を用いて検証し、その有効性を検証した。

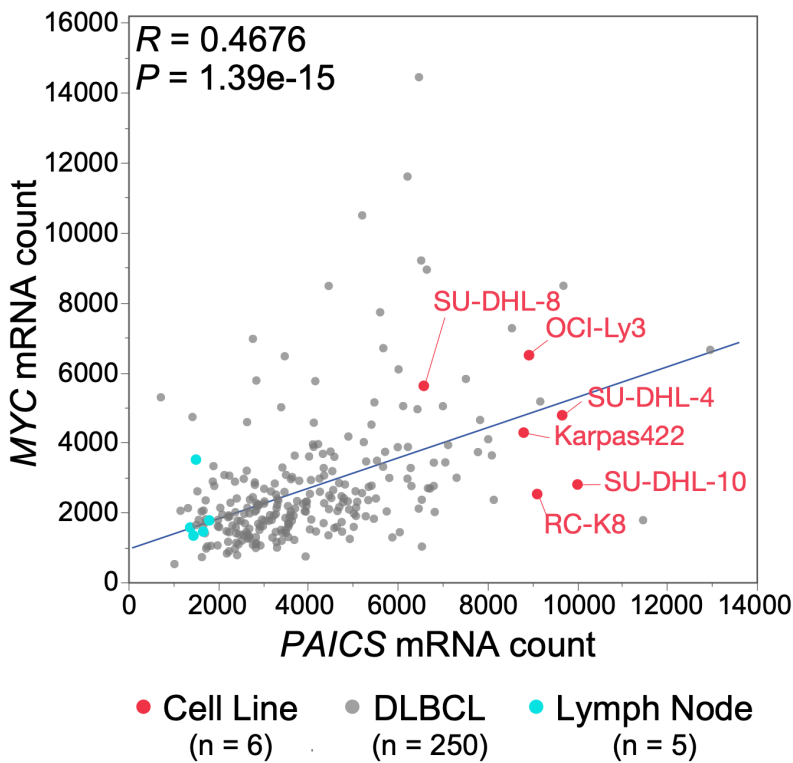
4. 研究成果

- 1) 以下の通り、臨床的予後が不良な DLBCL 患者で高発現している遺伝子群を特定した。



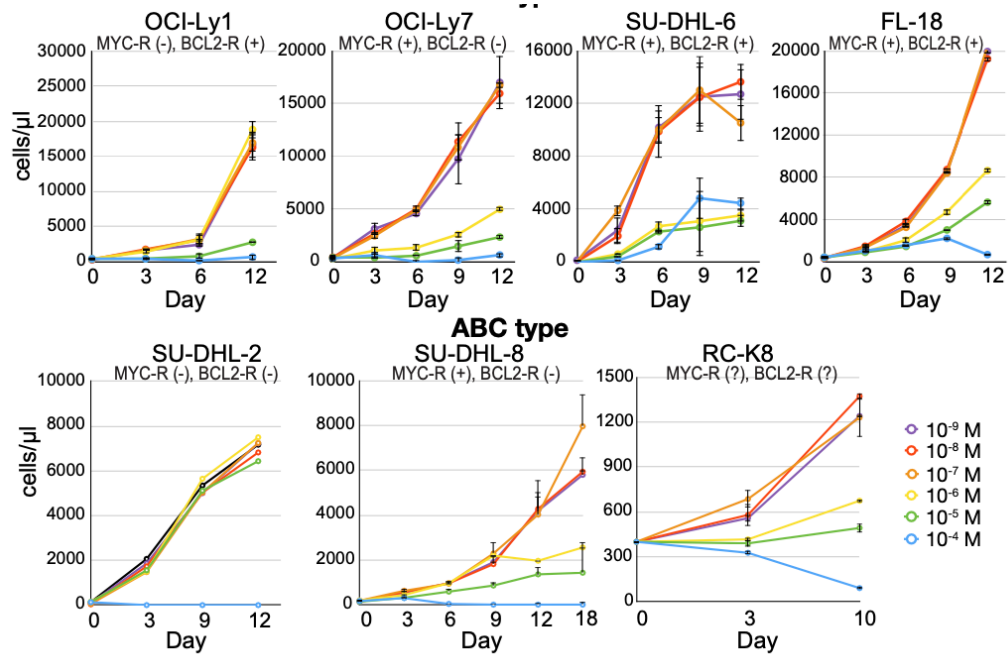
2) 高発現遺伝子の中から、MYC の発現と強く相関する代謝関連分子 (PAICS) を同定し、治療標的候補とした。

Correlation between MYC and PAICS expression

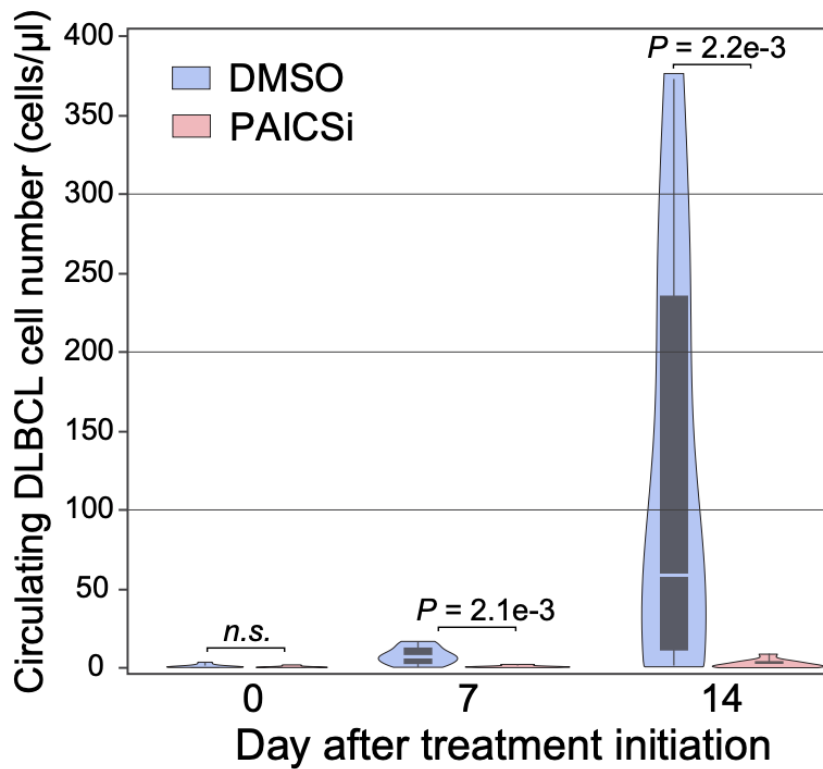


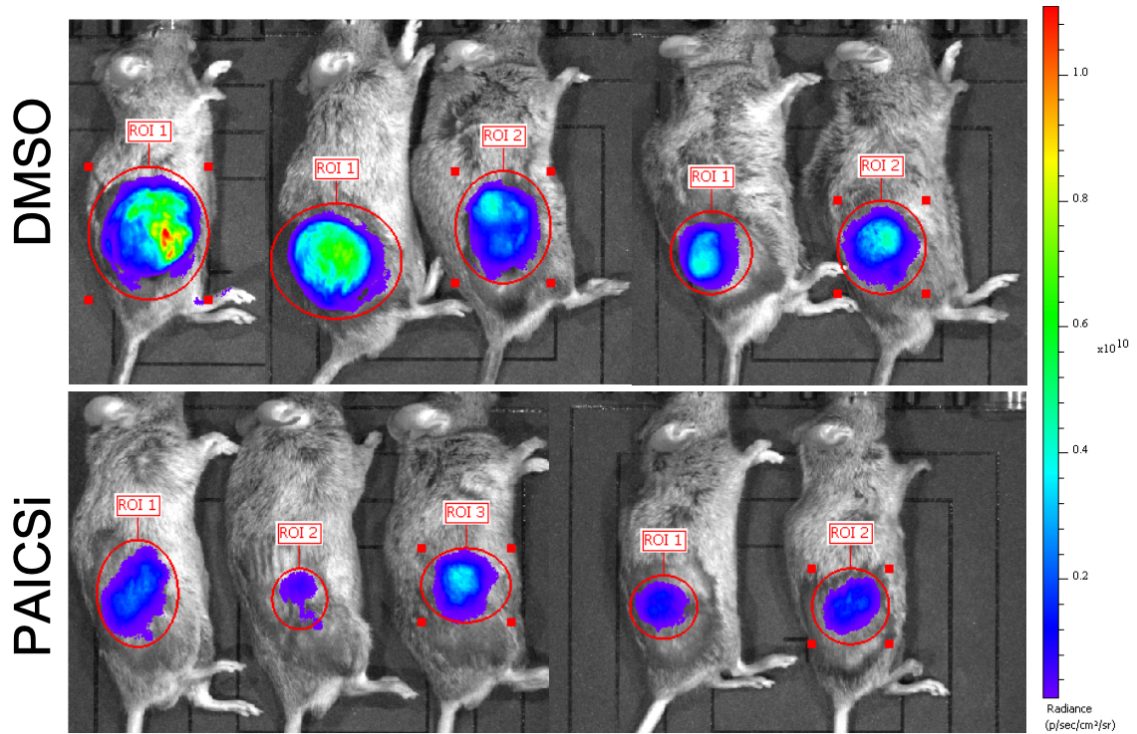
2)-2 MYC をノックダウンすることで、PAICS 遺伝子の発現低下を認めた。

3) PAICS を阻害する小分子化合物 (PAICSi) により、以下の通り、DLBCL 細胞増殖抑制効果を認めた。



また、DLBCL マウスモデルにおいても著明な腫瘍抑制効果を認めた。





本研究により、MYC 関連 DLBCL の臨床的予後が不良な患者で高発現している代謝関連分子を同定した。この分子は MYC によってその発現が制御されており、MYC そのものを標的にするのではなく、その下流で DLBCL の増殖に寄与していることから、DLBCL に対する有望な治療標的となる可能性がある。本研究は、難治性 DLBCL に対する新たな標的治療の有効性と実現可能性を示し、MYC 関連 DLBCL に対する新規治療法の可能性を大きく前進させるものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------