

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16241

研究課題名（和文）MYCを標的とした、モノソミー7を伴う難治性白血病に対する新規治療戦略の開発

研究課題名（英文）Development of a novel therapeutic strategy targeting MYC for leukemia with monosomy 7

研究代表者

松田 健佑（Matsuda, Kensuke）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40880175

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は難治性である7番染色体のモノソミーを伴う白血病において、MYCを標的とした治療法を開発を目的とするものである。我々のグループでは合成致死の概念に基づいた治療標的スクリーニングを行い複数の標的遺伝子を同定し、それらがいずれもMYCの抑制を介して作用を発揮している可能性が示唆されていた。私たちは白血病細胞株や患者検体を用いて、MYC阻害療法が実際にモノソミー7白血病細胞増殖を阻害しうることを確認した。加えて、免疫不全マウスモデルにおける腫瘍細胞移植モデルにおいて、MYCの阻害が腫瘍の進展ならびにマウスの生存に寄与しうることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、難治性であるモノソミー7を伴う白血病の新しい脆弱性を明らかにした。加えて、本研究は、染色体欠失という事象に対して、新しい治療標的探索アプローチを提示する可能性がある。本研究が発展し、難治性白血病に対する新しい治療法の開発及び治療成績向上が期待される。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to develop MYC-targeted therapies for leukemias with monosomy of chromosome 7 (monosomy 7). Our group identified several target genes in a therapeutic target screen based on the concept of synthetic lethality, suggesting that they may exert their effects by downregulating MYC. Using leukemia cell lines and patient samples, we confirmed that MYC inhibitory therapy inhibited the growth of monosomy 7 leukemia cells. In addition, we found that MYC inhibition contribute to a lower tumor progression and mouse survival in an immunodeficient mouse model. MYC is required for survival. MYC is an essential gene for cell function, but its expression level was suppressed to a lower level in monosomy 7 leukemia, which may induce the vulnerability to MYC inhibitory therapy.

研究分野：血液腫瘍

キーワード：モノソミー7 合成致死 MYC エピゲノム

## 1. 研究開始当初の背景

7番染色体のモノソミーは主に骨髄系腫瘍(急性骨髄性白血病等)で高頻度に見られる染色体異常であり、化学療法に抵抗性で予後不良であることが知られている。これまで、7番染色体上の共通欠失領域に存在する病態責任遺伝子の探索及び病態解析研究は広く行われてきたが、分子病態に基づいた治療標的探索は進んでこなかった。理由の一つに、機能獲得型の遺伝子変異に比べて、欠失のような機能喪失型の遺伝子変異に対する治療標的探索の難しさが挙げられる。機能獲得型変異であれば、変異遺伝子そのものを標的と出来る一方で、機能喪失型変異では遺伝子そのものを標的と出来ないため、これまで治療法の開発が遅れていた。

そこで私たちは合成致死という概念に着目した。合成致死とは、細胞生存に必須の役割を、複数の遺伝子が相補的に担っているという考え方である。あるがん細胞で遺伝子Aが機能を喪失している場合、遺伝子Bが相補的にその役割を代替することで、がん細胞の生存を可能にしているという仮説である。私たちは7番染色体の共通欠失領域上に複数のヒストン修飾遺伝子があることに着目し、7番染色体の欠失で低下したヒストン修飾機能を、他染色体上のヒストン修飾遺伝子が補っていると考えた。すなわちモノソミー7では他染色体上のヒストン修飾遺伝子の阻害に脆弱ではないかと仮説を立てた。実際に、siRNAを用いたスクリーニングを行い、複数のヒストン修飾遺伝子を阻害した場合、モノソミー7の細胞生存率の低下を来すことを見出した。興味深いことに、それらをノックダウンした場合にMYCの発現低下が共通して認められた。

以上より、モノソミー7においてMYCの発現を抑制することが腫瘍特異的な治療法になりうるのではないかと考えた。

## 2. 研究の目的

上述の仮説に基づき、モノソミー7を伴う白血病の分子病態にMYCが及ぼす影響を明らかにし、MYCを標的とした新しい治療戦略を開発することを目的とした。

前述のようにモノソミー7に対する研究は、病態責任遺伝子の同定に注力されてきた。複数のノックアウトマウスを用いた解析から、ヒストン修飾遺伝子であるMLL3やEZH2の片アリル欠失が骨髄系腫瘍の発症および進展に寄与することが示唆されている(Sashida G, et al. Nature Commun, 2014; Chen C, et al. Cancer Cell, 2014)。しかし、これらの研究によりモノソミー7の病態の一端は明らかになったものの、有望な治療標的の検討は進んでこなかった。申請者は合成致死という概念に基づいて、私たちは共通欠失領域に複数のヒストン修飾遺伝子があることに着目した合成致死アプローチを採用した。本研究により、多様な欠失パターンを有するモノソミー7白血病の治療において、効果的な治療法開発につながることを期待された。

## 3. 研究の方法

申請者の研究室が擁する豊富な臨床検体を用いて、モノソミー7白血病を含む白血病検体(主に急性骨髄性白血病)のMYC発現量を評価し、化学療法の感受性との関連を明らかにすることを試みた。また、それらのモノソミー7を有する患者検体や白血病細胞株を用いて、MYC阻害療法の有効性を幅広く検証した。具体的には、siRNAや阻害剤を用いてMYCの活性を低下させ、細胞生存に及ぼす影響をin vitroで検討した。細胞生存の評価においては、アポトーシスや細胞周期の解析を併せて行い、どういった機序でMYC阻害療法が効果を発揮しているのか明らかにすることを試みた。また7番染色体上の共通欠失領域にあるヒストン修飾遺伝子において、MYCの発現維持に寄与する遺伝子を同定することを試みた。具体的には公開データベースを用いて、7番染色体上の共通欠失領域のヒストン修飾遺伝子とMYC遺伝子間で、発現量が逆相関している遺伝子群を検索した。加えて、公開されているエピゲノム関連の公開データベースでMYCの発現維持に関わるようなヒストン修飾(ヒストンアセチル化等)の情報を網羅的に検索した。候補となったヒストン修飾遺伝子は、実際にモノソミー7を有する白血病検体で過剰発現させ、MYC発現に及ぼす影響を検討しようとして試みた。加えて、モノソミー7ではない白血病細胞で、候補のヒストン修飾遺伝子の活性を阻害しMYC発現に及ぼす影響を評価した。これらの実験を通じて、モノソミー7におけるMYC発現維持機構を明らかにすることを試みた。続いて、モノソミー7を有する白血病患者検体とコントロールの白血病患者検体を用いて、MYC阻害療法の感受性をコロニー形成アッセイによって検証した。具体的には、それらの患者検体から幹細胞分画を採取し、MYC活性を阻害する薬剤(JQ-1等)を添加した半固形培地においてコロニー形成能を評価した。さらに、モノソミー7白血病細胞を免疫不全マウスに移植し、腫瘍の進展やマウスの生存を評価することでMYC阻害療法の有効性をin vivoにおいても検証した。

#### 4 . 研究成果

上述の実験の結果、MYC 阻害療法がモノソミー7 で特に有効性が高いことが、in vivo および in vitro の両方で見出された。MYC は正常細胞にも必須の遺伝子であるため、治療標的化するためには治療域の設定が必要と考えられた。7 番染色体の共通欠失領域上の遺伝子は MYC の発現維持に寄与している遺伝子が複数存在し、モノソミー7 では MYC の発現量が低下していることが機序として考えられた。すなわち、モノソミー7 白血病では細胞生存に必要な MYC の発現をかくろうじて保っており、それゆえ MYC 阻害療法に特に感受性が高い可能性が考えられた。

MYC 遺伝子の高発現は多くのがん種において病態形成に寄与していることが報告されているが、一連の研究からモノソミー7 では MYC がむしろ抑制されていることが明らかとなっている。モノソミー7 を伴う白血病は化学療法に抵抗性で難治性であり、MYC の低発現が腫瘍の生育にとって何らかのアドバンテージを有している可能性が示唆された。本研究は、これまで機能的に増幅することが腫瘍の病態形成に関わっていると考えられていた MYC 遺伝子に関して、低発現腫瘍での意義を臨床所見と関連させて明らかにした点に意義があると考ええる。また、MYC 低発現腫瘍に対して、MYC をさらに阻害することで細胞死を誘導する治療戦略は、他のがん遺伝子においても応用可能な手法である。MYC を標的とした治療法は様々ながん種で開発されつつあり、それがモノソミー7 を伴う難治性白血病においても応用できる可能性がある。

本研究結果が、有望で特異的な治療法のないモノソミー7 を伴う白血病の克服に貢献することが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Oyama Takashi, Taoka Kazuki, Chiba Akira, Matsuda Kensuke, Maki Hiroaki, Masamoto Yosuke, Kurokawa Mineo	4. 巻 61
2. 論文標題 Bing-Neel Syndrome Successfully Treated with Tirabrutinib	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3575 ~ 3579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9545-22	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Murakami Daisuke, Maki Hiroaki, Matsuda Kensuke, Masamoto Yosuke, Suzuki Fumio, Amemiya Shiori, Osawa Kazuhiro, Hinata Munetoshi, Ikemura Masako, Ushiku Tetsuo, Kurokawa Mineo	4. 巻 28
2. 論文標題 Cerebral toxoplasmosis complicating lymphoplasmacytic lymphoma in partial remission	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 279 ~ 282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.09.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsuda Kensuke, Jo Taisuke, Matsui Hiroki, Fushimi Kiyohide, Yasunaga Hideo, Sugimoto Koichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Institutional factors associated with early mortality of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Cancer Journal	6. 最初と最後の頁 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41408-022-00767-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Murakami Daisuke, Matsuda Kensuke, Honda Akira, Masamoto Yosuke, Kurokawa Mineo	4. 巻 116
2. 論文標題 Severe infections and renal dysfunction during immunosuppressive therapy with cyclosporine A for aplastic anemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 482 ~ 488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03399-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Kensuke, Jo Taisuke, Toyama Kazuhiro, Nakazaki Kumi, Matsui Hiroki, Fushimi Kiyohide, Yasunaga Hideo	4. 巻 202
2. 論文標題 Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin in induction therapy for acute promyelocytic leukemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 173 ~ 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.thromres.2021.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Kensuke, Jo Taisuke, Shimura Arika, Honda Akira, Taoka Kazuki, Masamoto Yosuke, Matsui Hiroki, Fushimi Kiyohide, Yasunaga Hideo, Kurokawa Mineo	4. 巻 197
2. 論文標題 Risk of febrile neutropenia in very elderly patients aged over 80 years receiving their first cycle of R-CHOP regimen: a nationwide real world study in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 37-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.18028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oyama Takashi, Matsuda Kensuke, Honda Akira, Yasunaga Megumi, Nakazaki Kumi, Maki Hiroaki, Masamoto Yosuke, Kurokawa Mineo	4. 巻 63
2. 論文標題 Long-term follow-up of central nervous system relapse in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Leukemia and Lymphoma	6. 最初と最後の頁 3497 ~ 3500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2022.2131421	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida Mina, Matsuda Kensuke, Taoka Kazuki, Honda Akira, Maki Hiroaki, Masamoto Yosuke, Jona Masahiro, Nishikawa Masako, Yatomi Yutaka, Kurokawa Mineo	4. 巻 117
2. 論文標題 Expansion of large granular lymphocytes after autologous hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 839 ~ 844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-023-03540-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masuda Yasutaka, Oyama Takashi, Nakazaki Kumi, Nakai Yudai, Sasaki Ken, Matsuda Kensuke, Masamoto Yosuke, Kurokawa Mineo	4. 巻 62
2. 論文標題 Aortitis Associated with Prophylactic Short-acting Granulocyte Colony-stimulating Factor Administration: A Case Report and Review of the Literature	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1647 ~ 1652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.0599-22	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oyama Takashi, Matsuda Kensuke, Honda Akira, Maki Hiroaki, Masamoto Yosuke, Murakami Daisuke, Toya Takashi, Sakurai Masatoshi, Kataoka Keisuke, Doki Noriko, Kurokawa Mineo	4. 巻 117
2. 論文標題 Clinical characteristics of steroid-responsive but dependent chronic graft-versus-host disease: a multicenter retrospective analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 260 ~ 268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03471-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Kensuke, Ise Masataka, Shimura Arika, Honda Akira, Masamoto Yosuke, Jo Taisuke, Yasunaga Hideo, Kurokawa Mineo	4. 巻 27
2. 論文標題 Use of wide-spectrum antimicrobials with blood culture tests during chemotherapy as an accurate marker of febrile neutropenia in the DPC database: A validation study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1541 ~ 1542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.07.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida Mina, Matsuda Kensuke, Endo Kiyora, Honda Akira, Maki Hiroaki, Taoka Kazuki, Masamoto Yosuke, Wakimoto Yuji, Jubishi Daisuke, Moriya Kyoji, Kurokawa Mineo	4. 巻 29
2. 論文標題 Toxic shock like syndrome caused by Streptococcus agalactiae bacteremia during treatment for multiple myeloma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 407 ~ 409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2022.12.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Kensuke, Yoshida Takashi, Sugimoto Koichi	4. 巻 102
2. 論文標題 High susceptibility of febrile neutropenia in Japanese patients receiving venetoclax plus azacitidine therapy for acute myeloid leukemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 971 ~ 972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-023-05143-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takezaki Toshiaki, Nakazaki Kumi, Toyama Kazuhiro, Matsuda Kensuke, Kogure Yasunori, Chiba Akira, Nakamura Fumihiko, Honda Akira, Kurokawa Mineo	4. 巻 39
2. 論文標題 Reduction of cycles of bendamustine plus rituximab therapy in the cases with good response for indolent B cell lymphomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hematological Oncology	6. 最初と最後の頁 465 ~ 472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.2871	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Kensuke, Jo Taisuke, Miyauchi Masashi, Toyama Kazuhiro, Nakazaki Kumi, Matsui Hiroki, Fushimi Kiyohide, Yasunaga Hideo, Kurokawa Mineo	4. 巻 27
2. 論文標題 Difference of preventing effects of G-CSF according to age in patients with malignant lymphoma: A nation-wide analysis in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 1151 ~ 1155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2021.03.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ise Masataka, Matsuda Kensuke, Shimura Arika, Masamoto Yosuke, Kurokawa Mineo	4. 巻 113
2. 論文標題 Primary prophylaxis with pegfilgrastim during the first cycle of R-CHOP to avoid reduction of dose intensity in elderly patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 823-831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-021-03118-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Kensuke, Jo Taisuke, Toyama Kazuhiro, Nakazaki Kumi, Matsui Hiroki, Fushimi Kiyohide, Yasunaga Hideo, Kurokawa Mineo	4. 巻 100
2. 論文標題 Risk factors for early in-hospital death in patients who developed coagulopathy during induction therapy for acute promyelocytic leukemia: a nationwide analysis in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Hematology	6. 最初と最後の頁 2613 ~ 2619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-021-04620-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshioka Kyohei, Kurokawa Ryo, Amemiya Shiori, Koyama Hiroaki, Matsuda Kensuke, Honda Akira, Kurokawa Mineo, Shinozaki-Ushiku Aya, Abe Osamu	4. 巻 16
2. 論文標題 Rapidly progressing blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm causing diffuse skin thickening: A case report with sequential computed tomography examinations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiology Case Reports	6. 最初と最後の頁 2929 ~ 2933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radcr.2021.07.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 松田健佑, 城大祐, 志村有香, 本田晃, 正本庸介, 康永秀生, 黒川峰夫
2. 発表標題 R-CHOP療法を受けた高齢者DLBCL患者における初期投与量の全国疫学調査
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田健佑, 城大祐, 志村有香, 本田晃, 正本庸介, 康永秀生, 黒川峰夫
2. 発表標題 超高齢者における発熱性好中球減少症の危険因子の全国疫学解析
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 松田健佑, 永井純正, 杉本耕一
2. 発表標題 血液領域における日米間のドラッグラグの疾患別解析
3. 学会等名 第81回日本癌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田健佑, 大山貴司, 牧宏彰, 中崎久美, 安永愛, 本田晃, 正本庸介, 黒川峰夫
2. 発表標題 早期死亡を防ぐための未治療急性前骨髄球性白血病のマネジメントに関する後方視的解析
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kensuke Matsuda, Taisuke Jo, Arika Shimura, Akira Honda, Yosuke Masamoto, Hideo Yasunaga, Mineo Kurokawa
2. 発表標題 Risk of Febrile Neutropenia in Very Elderly Patients Aged >80 Years Who Received R-CHOP Regimen: A Nationwide Analysis in Japan
3. 学会等名 63rd American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kensuke Matsuda, Taisuke Jo, Hideo Yasunaga, Koichi Sugimoto
2. 発表標題 Association between Hospital Volume and Early Mortality of Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Nationwide Database Study in Japan
3. 学会等名 64th American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kensuke Matsuda, Sumimasa Nagai, Koichi Sugimoto
2. 発表標題 Disease-Specific Analysis of Drug Approval Delay in Hematologic Malignancies between Japan and the U.S. and between Europe and the U.S.
3. 学会等名 64th American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔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
---------	---------