

令和 5 年 5 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19497

研究課題名(和文)新規マウスモデルを用いた多発性骨髄腫のエピジェネティック治療法の開発

研究課題名(英文)Development of epigenetic therapy against multiple myeloma using a mouse model

研究代表者

岩間 厚志(Iwama, Atsushi)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：70244126

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文):多発性骨髄腫では頻度は低いですがUTXに機能喪失型変異が認められる。申請者らはUtxを胚中心B細胞特異的に欠損し、Ras経路の活性化型変異を同時に発現するマウスを作成したところ、リンパ腫とともに多発性骨髄腫様の腫瘍を発症することを見出し、UTXが成熟B細胞性腫瘍でがん抑制的に機能することを証明した。興味深いことに、UTXを欠損あるいは変異を有する多発性骨髄腫細胞は、プロテアソーム阻害剤(bortezomib, BTZ)や免疫調整剤レナリドミド、グロモドメイン阻害剤JQ1に対し薬剤耐性を示すことが確認された。この特性がUTX変異患者の悪い予後と相関するものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で作成に成功した多発性骨髄腫マウスモデルは、ヒトで認められる遺伝子変異を模倣したものであり、ヒト病態をよく反映するものである。様々な解析に応用可能であり、非常に有用な研究ツールとなる

研究成果の概要(英文):UTX/KDM6A, a histone H3K27 demethylase and a key component of the COMPASS complex, is frequently lost or mutated in cancer; however, its tumor suppressor function remains largely uncharacterized in multiple myeloma (MM). Here, we show that the conditional deletion of the X-linked Utx in germinal center (GC) derived cells collaborates with the activating BrafV600E mutation and promotes induction of lethal GC/post-GC B cell malignancies with MM-like plasma cell neoplasms being the most frequent. Utx loss in concert with BrafV600E only slightly induced MM-like profiles of transcriptome, chromatin accessibility, and H3K27 acetylation, however, it allowed plasma cells to gradually undergo full transformation through activation of transcriptional networks specific to MM that induce high levels of Myc expression. Our results reveal a tumor suppressor function of UTX in MM and implicate its insufficiency in the transcriptional reprogramming of plasma cells in the pathogenesis of MM.

研究分野：血液内科学

キーワード：多発性骨髄腫 エピジェネティクス UTX マウスモデル

1. 研究開始当初の背景

多発性骨髄腫は、加齢関連造血器腫瘍であり、超高齢社会においてその増加が問題となっている。様々な新薬の登場により予後は改善しつつあるが、最終的には薬剤耐性化を来す難治性の腫瘍であり、完治を目指した治療法の開発が重要である。多発性骨髄腫では頻度は 1.5-4.0%と低いものの、H3K27 脱メチル化酵素 *UTX/KDM6A* に機能喪失型変異が認められ、予後不良因子である。興味深いことに細胞株においては変異の頻度が 30-40%と高く、この変異が骨髄腫の悪性度や治療抵抗性に関与するものと考えられる。この *UTX* は H3K27 脱メチル化に機能するのみならず、MLL3/4 H3K4 メチル化酵素と COMPASS 複合体を形成し、ヒストンアセチル化酵素 p300/CBP と協調してエンハンサー活性を制御する。重要なことに、COMPASS-p300/CBP 構成分子 (MLL3, MLL4, *UTX*, p300, CBP) の機能喪失型変異は 10%以上の多発性骨髄腫症例で認められ、多発性骨髄腫においてはがん抑制的に機能するものと考えられた。

2. 研究の目的

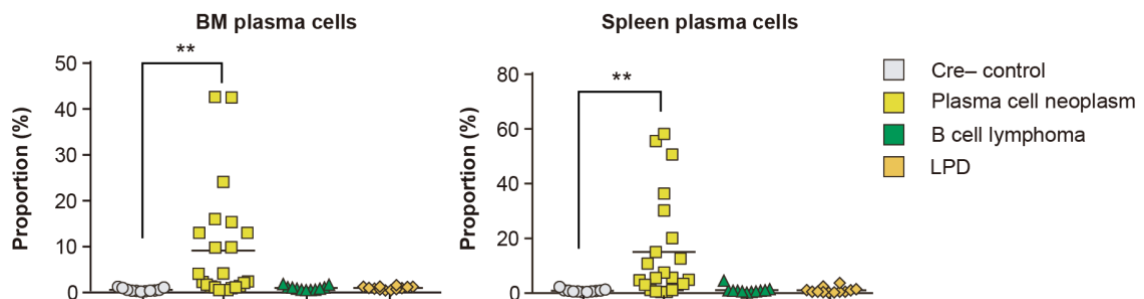
申請者らは *Utx* を胚中心 B 細胞特異的に欠損し、多発性骨髄腫に頻度の高い Ras 経路の活性化型変異を同時に発現する *BRAF^{V600E}:Utx^{fl/fl};Cγ1-Cre* マウスを作成したところ、多発性骨髄腫様の腫瘍を発症することを見出し、COMPASS-p300/CBP 複合体が成熟 B 細胞性腫瘍でがん抑制的に機能することを見出した。このマウスモデルの解析をさらに進めるとともに、この新規多発性骨髄腫モデルを用いたエピジェネティック関連遺伝子のスクリーニングを行い、多発性骨髄腫治療のエピジェネティック標的分子をプロファイリングし、新規エピジェネティック治療法の開発を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

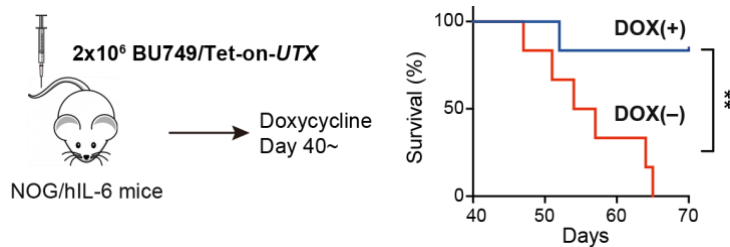
本研究においては、*BRAF^{V600E}:Utx^{fl/fl};Cγ1-Cre* マウスに発症する多発性骨髄腫様の腫瘍の詳細な解析を行なった。さらにこの腫瘍から樹立した *Utx* 欠損形質細胞腫瘍株 (*BRAF^{V600E}:Utx^{Δ/Δ}*) をテスト細胞として、*UTX* 欠損多発性骨髄腫の既存の治療薬とプロモドメイン治療薬に対する反応性を評価した。

4. 研究成果

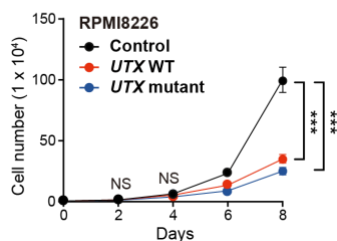
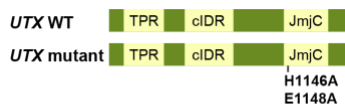
申請者は、*Utx* を胚中心 B 細胞特異的に欠損し、多発性骨髄腫に頻度の高い Ras 経路の活性化型変異を同時に発現する *BRAF^{V600E}:Utx^{fl/fl};Cγ1-Cre* マウスを作成したところ、B 細胞性悪性リンパ腫とともに多発性骨髄腫様の腫瘍を発症することを見出した(下図)。



その腫瘍から複数の *Utx* 欠損形質細胞腫瘍株 (*BRAF^{V600E}:Utx^{Δ/Δ}*) を樹立し、Tet-on システムを用いて野生型 *Utx* を発現させると、*Utx* 欠損形質細胞腫瘍の増殖が著明に抑制され、ヒト IL-6 を発現する NOG 免疫不全マウスを用いた移植における造腫瘍活性も顕著に低下することを確認している(下図)。これらの知見は *Utx* ががん抑制遺伝子として機能することを支持する。



このUTXのがん抑制機能を多発性骨髄腫細胞RPMI8226の増殖抑制活性で評価したところ、脱メチル化活性を担うJmjCドメインの変異体でも活性が維持されることから、脱メチル化活性には依存しないことが確認された(下図)。



興味深いことに、UTXを欠損あるいは変異を有する多発性骨髄腫細胞は、プロテアゾーム阻害剤(bortezomib, BTZ)や免疫調整剤レナリドミド、グロモドメイン阻害剤JQ1に対するCC50が高く、薬剤耐性を示すことが確認された。この特性がUTX変異患者の悪い予後と関連するものと考えられた。

CC50

Cell Line	BTZ (nM)	Lenalidomide (μM)	JQ1 (μM)
MM1.S (UTX WT)	1.9	45.8	4.1
H929 (UTX WT)	1.8	74.3	2.6
RPMI8226 (UTX null)	4.5	377.6	21.5
U266 (UTX mut)	3.1	309.0	64.3

これらの成果は、Leukemia (Rizq O et al., in press)に発表した。本多発性骨髄腫マウスモデルは、ヒトで認められる遺伝子変異を模倣したものであり、ヒト病態をよく反映するものである。様々な解析に応用可能であり、非常に有用な研究ツールとなる/

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 2. Rizq O, Mimura N, Oshima M, Momose S, Takayama N, Koide S, Shibamiya A, Nagai Y, Rizk M, Itokawa N, Nakajima-Takagi Y, Aoyama K, Wang C, Saraya A, Seimiya M, Watanabe M, Yamasaki S, Shibata T, Yamaguchi K, Furukawa Y, Sakaida E, Nakaseko C, Tamaru J, Tai Y-T, Anderson KC, Honda H, Iwama A.	4. 巻 -
2. 論文標題 UTX inactivation in germinal center B cells promotes the development of multiple myeloma with extramedullary disease.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 1. Shibamiya A, Miyamoto-Nagai Y, Koide S, Oshima M, Rizq O, Aoyama K, Nakajima-Takagi Y, Kato R, Kayamori K, Isshiki Y, Oshima-Hasegawa N, Muto T, Tsukamoto S, Takeda Y, Koyama-Nasu R, Chiba T, Honda H, Yokote K, Iwama A, Sakaida E, Mimura N.	4. 巻 -
2. 論文標題 The pathogenetic significance of exhausted T cells in a mouse model of mature B cell neoplasms.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Immunother	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00262-023-03447-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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 13. OIa Rizq, Naoya Mimura, Shuhei Koide, Motohiko Oshima, Shuji Momose, Yaeko Nakajima-Takagi, Kazumasa, Aoyama, Emiko Sakaida, Chiaki Nakaseko, Junichi Tamaru, Hiroaki Honda, Atsushi Iwama.
2. 発表標題 UTX inactivation in germinal center B cells promotes the development of multiple myeloma with extramedullary disease
3. 学会等名 The 81th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

幹細胞分子医学
<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/molmed/>

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		
米国	スローンケタリングがんセンター		