

公益財団法人富山第一銀行奨学財団
理事長 野村 充 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名	： 国立大学法人 富山大学	助成金額	： 800 千円
研究代表者	： 神原 悠輔	所属	： 学術研究部医学系
		職位	： 助教
研究題目	： 遺伝子 X を標的とした急性骨髄性白血病の新規治療開発		

研究概要

急性骨髄性白血病(AML)は難治性の造血器腫瘍であり、新規治療法の開発が急務である。申請者は、本研究における予備解析として 2 つの RNA-seq の公開遺伝子データセットを用いて、AML 患者の腫瘍細胞における各遺伝子発現と生存期間の相関について網羅的・機械的な大規模遺伝子解析を行い、これまで血液腫瘍との関連が乏しい新規遺伝子 X を同定した。遺伝子 X に対する悪性腫瘍の新規治療開発はこれまで一切既報は無く、遺伝子 X を標的とした AML の新規治療開発は申請者が独自に見出した学術的課題であり、世界的に先んじている。そこで本研究では、AML における新規遺伝子 X の発現解析・機能解析を行ったのち、遺伝子 X を標的とした新規治療開発を行う。なお、遺伝子 X の翻訳産物はタンパク質レベルでは細胞膜表面に発現しており、小化合物による阻害剤開発のほか、一本鎖抗体を用いて CAR-T 細胞療法として発展させることが可能である。従来治療の耐性も克服できる可能性がある。遺伝子 X に対する AML の新規治療開発により、阻害剤や細胞治療開発から富山大学発の創薬に繋げ、薬都富山における産学連携にも寄与する。

成果要約

BEAT-AML2.0 コホートにおいて、遺伝子 X は健常人 CD34 陽性造血幹細胞と比較して、AML 患者では有意に発現が亢進しており、初発よりも再発で高く、寛解では低くなる傾向を認め、病態と関連している可能性が示唆された。また、AML の予後分類である ELN2017 リスク分類とも相関していた。また、BEAT-AML 2.0 コホートにおける遺伝子 X の発現と、in vitro における Venetoclax の AUC と相関関係は認めず($R^2=0.0025$)、遺伝子 X の阻害治療は従来治療や新規治療の Venetoclax 療法との相加効果が期待できる可能性がある。

AML の細胞株を用いて、q-PCR およびウェスタンブロット(WB)法にて、RNA およびタンパク質レベルの検討を行ったところ、AML の細胞株では、THP-1, NOMO-1, KG-1, K562 で遺伝子 X の発現が高い結果であった。また、WB 法でも THP-1, NOMO-1 で内在性コントロールと比較して、タンパク質レベルで分子 X が多い結果であった。また、富山大学附属病院血液内科で診断・治療した AML 患者の保存骨髄液検体(CD34 磁石ビーズ法で濃縮)を用いて、q-PCR 法にて、RNA レベルの検討を行ったところ、18 例 7 例で遺伝子 X の発現が高く、またそれらの症例は全て Venetoclax+Azacitidine 療法の PD(病勢進行)/RD(難治性)であり、治療抵抗性と関連している可能性が示唆された。今後、siRNA を用いた遺伝子 X のノックダウンによる細胞増殖抑制効果や細胞死のメカニズムの検討およびパスウェイ解析などに進む予定である。

研究成果発表状況	雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況		
発表未			
経費の執行状況	区 分	執行額(円)	備 考
執行済み	物品費(器具や試薬など)	800,000	