

ID No.	2083
研究課題名	骨髄腫進展における RNA 編集酵素 ADAR の役割と ADAR を標的とする新規治療戦略の創出
研究代表者	原田 武志 (徳島大学・准教授)
研究組織	
受入教員	今井 陽一 (東京大学医科学研究所・准教授)
研究分担者	曾我部 公子 (徳島大学・助教) 住谷 龍平 (徳島大学・特任助教) 安倍 正博 (徳島大学・教授)
研究報告書	
<p>患者骨髄検体を用いて、CD138 陽性の骨髄腫細胞において、特に ADAR が高発現していることを免疫染色で確認した。また、骨髄腫患者の予後因子として 1 番染色体長腕の増幅が上げられるが、1 番染色体長腕には ADAR が存在する。KMS-11 を初めとした骨髄腫細胞株では 1q 増幅コピー数が 4 つ以上あり、これらの細胞株では ADAR の発現が健常人由来末梢血単核細胞と比較して有意な発現上昇を認めた。ADAR 発現抑制骨髄腫細胞株 RPMI 8226 を、SCID マウスに脛骨移植し、コントロール細胞と比較したところ、細胞生着／増殖が有意に ADAR 発現抑制で低下した。これらの結果から、骨髄腫治療において、ADAR が有用な治療標的である可能性が示唆された。骨髄腫細胞では ADAR の発現が高まっているが、IFN-a/b の刺激下では、ADAR p150 のさらなる発現上昇を認めた。さらに、ADAR 発現抑制細胞においては、IFN-a/b の細胞傷害活性が増強することを見出した。また、これまでに我々はエピゲノム制御因子であるヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の研究を行ってきたが、ADAR 発現抑制細胞においては、クラス I HDAC 阻害薬による骨髄腫細胞傷害活性が高まることも見出した。今後、I 型 IFN とクラス I HDAC の関係を明らかにしていく予定である。</p> <p>ADAR を標的とすることで、I 型 IFN の骨髄腫細胞に対する治療的意義が高まることから、免疫療法、特に抗体療法との併用についても検討する。そのために、CD16 (FcγRIIIa) を強制発現させた NK 細胞株を樹立中である。ADAR 発現抑制骨髄腫細胞に対する抗 CD38 抗体や抗 SLAMF7 抗体の ADCC 評価を行う予定である。</p>	