

No.	25-1160	
Project Title	Pan-RUNX制御（CROX）法が適応となる難治性癌患者ターゲットの同定と制御メカニズムの解明	
Principal Investigator	Yasuhiko Kamikubo（ Chiba Cancer Center Reseach Institute・発がん制御研究部 部長 ）	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	YAUSHITO Nannya（ The Institute OF Medical Science, The University Of Tokyo・Professor ）
	Project Member (s)	上久保靖彦（ 千葉県がんセンター研究所・発がん制御研究部・部長 ）
	Project Member (s)	渡部隆義（ 千葉県がんセンター研究所・研究員 ）
	Project Member (s)	増田達哉（ 千葉県がんセンター研究所・日本学術振興会特別研究員PD ）
	Project Member (s)	Feng Cao（ 千葉県がんセンター研究所・客員研究員 ）

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書（年次終了・研究完了）【国内】

共同研究報告（年次終了）

1. 研究目的

ATRA/ATO 耐性急性前骨髄球性白血病(APL)は、分化誘導療法が奏効しない難治性病態であり、その生存機構の解明は重要な課題である。本研究では、分化とは独立した白血病細胞の生存基盤に着目し、転写因子 RUNX ファミリー(RUNX1/2/3)と NFAT 転写制御系による新規の転写ネットワークの解明を目的とした。

1. 研究目的

ATRA/ATO 耐性急性前骨髄球性白血病(APL)は、分化誘導療法が奏効しない難治性病態であり、その生存機構の解明は重要な課題である。本研究では、分化誘導とは独立した白血病細胞の生存基盤に着目し、転写因子 RUNX ファミリー(RUNX1/2/3)による協調的転写制御と、その下流に位置する転写因子群(以下、知的財産保護の観点から「Factor X ファミリー」と記載する)の機能的連関を明らかにすることを目的とした。

2. 研究方法

ATRA 耐性 NB4 細胞および ATRA/ATO 耐性 UF1 細胞を用い、RUNX1/2/3 および Factor X ファミリーの単独および同時抑制による機能解析を行った。細胞増殖、アポトーシス、細胞周期への影響を定量的に評価し、さらに ChIP 解析およびルシフェラーゼアッセイにより RUNX による Factor X 転写制御機構を解析した。また、RUNX 阻害剤 Chb-M' を用いた薬理学的介入を実施し、その作用機序および抗腫瘍効果を in vitro および in vivo で検証した。

3. 研究成果

(1)RUNX1/2/3 の単独抑制では細胞増殖への影響は限定的であったが、3 因子同時抑制により顕著な増殖抑制およびアポトーシス誘導が認められた。これにより、RUNX クラスターが機能的冗長性を有しながら協調的に白血病細胞の生存を維持することが明らかとなった。

(2)Factor X ファミリーの代表因子は RUNX 結合配列(TGTGGT)を有するプロモーター領域を介して直接制御される転写標的であり、ChIP 解析により RUNX1/2/3 の結合が確認された。RUNX 抑制に伴い Factor X 発現は低下し、RUNX クラスターによる直接的転写制御の存在が示された。

(3)Factor X ファミリーの同時抑制は、RUNX 同時抑制と同様に増殖抑制、アポトーシス誘導および G2/M 期停止を引き起こした。さらに Factor X の再発現によりこれらの効果が部分的に回復したことから、本因子群が RUNX 依存的生存の中核的下流経路であることが明確となった。

(4)RUNX 阻害剤 Chb-M' は RUNX の DNA 結合を阻害し、Factor X 発現の低下を介してアポトーシスおよび細胞周期停止を誘導した。また、Factor X 活性化条件下ではその効果が部分的に減弱したことから、作用機序として RUNX-Factor X 転写軸の遮断が主要であることが示された。

(5)マウス移植モデルにおいても、Chb-M' 投与により腫瘍増殖の抑制および骨髄中白血病細胞の有意な減少が認められ、in vivo における抗白血病効果が確認された。これらの結果は、本転写軸が生体内でも機能的に重要であることを支持する。

4. 結論および展望

本研究により、ATRA/ATO 耐性 APL において、RUNX クラスター-Factor X 転写軸が分化非依存的な生存機構として機能することを明らかにした。本知見は、従来の分化誘導療法とは異なる転写依存性に基づく新たな治療概念を提示するものである。さらに、本機構は遺伝的背景の異なる急性骨髄性白血病(AML)においても保存される可能性が示唆されており、RUNX を標的とした治療戦略は難治性白血病全体への応用が期待される。今後は、知的財産保護を踏まえつつ分子機序の精緻化および臨床応用に向けた検証を進める予定である。