

ID No.	1011
研究課題名	p53 ミューテーション陽性腫瘍根絶を目指した人工アポトーシス誘導転写因子の開発
研究代表者	上久保 靖彦 (京都大学・准教授)
研究組織	
受入教員	北村 俊雄 (東京大学医科学研究所・教授)
研究分担者	足立 壮一 (京都大学・教授)
	前田 信太郎 (京都大学・大学院生)
	鈴木 健聖 (京都大学・大学院生)
	光田 吉秀 (京都大学・大学院生)
	野口 勇貴 (京都大学・大学院生)
	中谷 哲章 (京都大学・大学院生)
	松尾 明彦 (京都大学・大学院生)
研究報告	
MLL-AML+FLT3-ITD 変異を持つ難治性急性骨髄性白血病細胞株等で特異的に RUNX1 をノックダウンすると、がん抑制遺伝子 p53(以後 p53)が安定化し、細胞死が誘導された。本プロジェクトではまず最初に、その詳細なメカニズムを検証した。RUNX1 抑制により p53 抑制因子である TRIM24、BCL11A が抑制される結果、p53 が安定化することが判明した。またこの細胞抑制効果は、p53 活性に依存することが判明した。さらに RUNX1 を単独でノックダウンした場合の細胞抑制効果は不完全であるが、RUNX2 や RUNX3 のノックダウンを加えたり、RUNX1、RUNX2、RUNX3 の全てをノックダウンした場合は、白血病細胞はさらに効果的に抑制されることが判明した。原因として RUNX1、RUNX2、RUNX3 がお互いのプロモーター領域に結合し、お互いの転写を負に制御することにより、RUNX ファミリー蛋白量を調節していることが判明した。これにより RUNX ファミリーの一つを抑制しても、結果的に他の RUNX ファミリー因子が増強し、それを補償することで、白血病細胞抑制効率が弱められることが示唆された。このことから、RUNX1、RUNX2、RUNX3 全てを効果的に抑制することで、強い抗白血病効果を誘導することが可能であるとの仮説が導き出された。RUNX1、RUNX2、RUNX3 の共通に抑制可能な新薬候補を用い、RUNX1~3 クラスター遺伝子群を包括的にオフする方法を用いて更なる検証を行った。新薬候補においても p53 変異を有しない限り極めて効率的に幅広い癌腫を抑制可能であることが判明し、その抗腫瘍効果は p53 活性に依存的であることが判明した。免疫不全マウスに各種ヒト癌細胞株を移植し、7日後にその生着を確認した上、新薬候補を投与した。現在臨床現場でファーストラインとして使用されている薬剤との治療効果比較を行ったところ、MLL-AF4+FLT3-ITD 変異を伴う難治性急性骨髄性白血病治療モデルでは、AraC 投与群より新薬投与群において優位に生存期間は延長した。TKI 耐性フィラデルフィア染色体陽性難治性急性リンパ性白血病治療モデルでは、Imatinib(TKI)の効果はほとんど認められなかったが、新薬投与群では優位に生存期間が延長した。	