

「幹細胞制御薬を利用した再生・がん治療法の開発」

【研究概要】

がんの発症や再発の根本的な原因となるがん幹細胞を根絶する治療法の確立は、国内外で待望されている最重要課題である。幹細胞は骨髄のニッチと呼ばれる細胞との緊密な相互作用により休眠した状態で『静止』している。抗がん剤は活動的ながん細胞に作用するので、休眠状態のがん幹細胞には効きにくい。このことが、がんの完治を困難にしている最大の要因である。しかし逆に言うと、がん幹細胞をニッチから離脱させれば、がん幹細胞の休眠状態が解除され、抗がん剤に対する治療抵抗性が減弱し『高感受性化』するので、がんの完全な排除を実現することが期待できる。幹細胞はニッチから産生される因子によって休眠状態に誘導される。我々は、ニッチ因子であるTGF-betaが正常造血幹細胞の細胞内PAI-1発現を強力に誘導すること、そしてその細胞内PAI-1が造血幹細胞の運動性を抑制することを明らかにした。すなわち、幹細胞をニッチに繋ぎ止めている主要な因子はPAI-1であることを突き止めた。重要なことに、マウスにPAI-1阻害剤を投与すると、幹細胞がニッチから離脱することを見出した。造血幹細胞と白血病幹細胞には共通の性質が多く、特にニッチとの相互作用は基本的に同じ機序によるものである。したがって、PAI-1阻害剤によるニッチからの離脱促進作用は、そのまま白血病幹細胞にも適用できる蓋然性が高い。そこで本研究計画では、(1)PAI-1による白血病幹細胞の運動性制御の分子機構の解明と、(2)PAI-1阻害剤が白血病幹細胞のニッチからの離脱を促進し、抗がん剤に対する感受性を高めることを実証することによってがんの全く新しい根本的な治療法の確立を目指す。がん幹細胞やそのニッチを標的とした治療法の開発は、世界中で試みられているが、未だに有効な方法が無い。我々が提唱する治療コンセプトは、がん幹細胞の治療抵抗性獲得において、ニッチ因子であるTGF-betaによって誘導されるPAI-1が重要な役割を果たすという発見に基づいて、独自に開発したPAI-1阻害剤をがん治療に応用するものであり、独創性が極めて高い。

【研究成果】

我々は、白血病幹細胞の治療抵抗性の原因であるTGF-betaは、マウスとヒト白血病幹細胞にPAI-1発現を強く誘導すること、PAI-1高発現白血病細胞は治療抵抗性であり、低発現白血病細胞は治療感受性であること、白血病特異的な分子標的薬にPAI-1阻害薬を併用すると再発率の低下など顕著な抗腫瘍効果を発揮することを見いだした。すなわち、白血病幹細胞の治療抵抗性にPAI-1が重要な役割を担っていることを明らかにした。そこで、PAI-1阻害剤の作用機序について解析したところ、PAI-1阻害薬は、がん幹細胞の運動性を更新させ、白血病幹細胞を保護しているニッチからの離脱を促進するために、白血病幹細胞の治療感受性を高めるということを明らかにした。本剤は本学で開発され、造血再生促進効果が認められた新薬であり、健常者を対象とした第I相臨床試験によって安全性が確認された薬剤であることから、慢性骨髄性白血病を対象とした第II相臨床試験を実施し、良好な結果を得た。現在第III相臨床試験を実施している。

さらに、本剤の適応拡大を目指して、移植困難患者を対象とした造血再生に取り組み、PAI-1を産生する骨髄内脂肪細胞が造血再生を阻害することを明らかにし、PAI-1阻害薬により克服できることを示した。さらに、慢性炎症性腸疾患モデルマウスを作製し、炎症部位にPAI-1が高発現することを明らかにし、PAI-1阻害薬が線維化を抑制することを示した。また、PAI-1が免疫チェックポイント分子の発現を増強し、がん免疫を抑制していることを明らかにし、本剤の投与によりがん免疫が賦活化され、著明な抗腫瘍効果を発揮することを明らかにした。本成果を臨床応用すべく、現在悪性黒色腫を対象とした臨床試験の準備を進めている。

【今後の展望】

本成果は造血再生医療や白血病治療に応用され、本学における医師主導第II相臨床試験の実施に結びついた。PAI-1阻害剤は、慢性炎症性腸疾患モデル実験で示されたように、TGF-betaを主因とする様々な疾患への応用が期待できることから、本剤のさらなる適応拡大を目指した研究を展開する。また、本剤が免疫の活性化を誘導することが示されたことから、新しい複合的がん免疫療法の確立を新たな課題として立ち上げ、臨床試験に向けた準備を進めている。

血液・腫瘍学研究部門



穂積勝人
Hozumi Katsuto
生体防御学 教授



川田浩志
Kawada Hiroshi
血液・腫瘍内科学 教授



プロジェクトリーダー：八幡 崇
Yahata Takashi
医学部医学科生体防御学 教授



アブドウル アジズ
Abd Aziz
先端医療科学 特任講師



鬼塚真仁
Oniduka Makoto
血液・腫瘍内科学 准教授

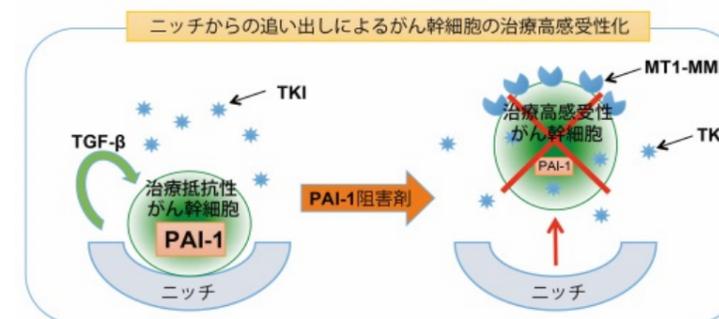


図1 白血病幹細胞はニッチに静止し、TGF-PAIによって治療抵抗性を獲得している。PAI-1阻害剤は白血病幹細胞のニッチからの離脱を促し、治療高感受性化することによって抗がん剤の効果を高める。

Selected Papers,

1. Mitochondrial Electron Transport Chain Complex II Dysfunction Causes Premature Aging of Hematopoietic Stem Cells. Harada K, Yahata T, Onizuka M, Ishii T, Aziz Ibrahim A, Kikkawa E, Gondo Y, Ando K. Stem Cells. 2023; 41(1):39-49. doi: 10.1093/stmcls/sxac072. PMID: 36219686
2. Donor cord blood aging accelerates in recipients after transplantation. Onizuka M, Imanishi T, Harada K, Aoyama Y, Amaki J, Toyosaki M, Machida S, Kikkawa E, Yamada S, Nakabayashi K, Hata K, Higashimoto K, Soejima H, Ando K. Sci Rep. 2023; 13(1):2603. doi: 10.1038/s41598-023-29912-2. PMID: 36788379
3. Deep molecular response in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia treated with the plasminogen activator inhibitor-1 inhibitor TM5614 combined with a tyrosine kinase inhibitor. Takahashi N, Kameoka Y, Onizuka M, Onishi Y, Takahashi F, Dan T, Miyata T, Ando K, Harigae H. Cancer Med. 2023; 12(4):4250-4258. doi: 10.1002/cam4.5292. PMID: 36151699
4. Dll1 Can Function as a Ligand of Notch1 and Notch2 in the Thymic Epithelium. Hirano KI, Hosokawa H, Yahata T, Ando K, Tanaka M, Imai J, Yazawa M, Ohtsuka M, Negishi N, Habu S, Sato T, Hozumi K. Front Immunol. 2022; 13:852427. doi:10.3389/fimmu.2022.852427. PMID: 35371023
5. Pterostilbene downregulates BCR/ABL and induces apoptosis of T315I-mutated BCR/ABL-positive leukemic cells. Kawakami S, Tsuma-Kaneko M, Sawanobori M, Uno T, Nakamura Y, Matsuzawa H, Suzuki R, Onizuka M, Yahata T, Naka K, Ando K, Kawada H. Sci Rep. 2022; 12(1):704. doi: 10.1038/s41598-021-04654-1. PMID: 35027628