

研究報告書

一般課題：A

(平成28年度)

令和 2年 5月 7日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 高知大学医学部

住 所 高知県南国市岡豊町小蓮

研究者氏名 小島 研介



(研究課題)

白血病幹細胞根絶のためのBMI-1 阻害と MCL-1/p53 制御

平成29年2月28日付助成金交付のあった標記一般課題：Aについて研究が終了致しましたのでご報告いたします。

白血病幹細胞を標的に、かつ p53 シグナルのみに存せずに腫瘍細胞を撲滅する治療戦略として、白血病治療耐性と再発に関係することが報告されている BMI-1 を標的にした治療戦略の確立を目指した。結果、1) BMI-1 阻害は p53 非依存性に白血病細胞にアポトーシスを誘導する、2) BMI-1 発現阻害から生じる細胞死は、BMI-1-ARF-MDM2-p53 に依存せず MCL-1 発現を低下させることによるミトコンドリア死である、3) BMI-1 阻害は患者急性骨髄性白血病細胞の、ことに CD34⁺CD38^{low/-} の白血病幹/前駆細胞集団を傷害する、4) BMI-1 阻害は xenograft モデルにおける急性骨髄性白血病の病勢を抑制する、ことを見いだした。BMI-1 は ARF の上流に位置し、BMI-1-ARF-MDM2 シグナルを介して p53 を負に制御するから、BMI-1 阻害は p53 の活性化によって白血病死を誘導するものと推定していたが、本研究の結果は、BMI-1 阻害による白血病細胞死に p53 活性化は必須ではないことを示唆するものであった。BMI-1 阻害による MCL-1 の発現抑制機序については今後の詳細な検討が必要であるが、今回の検討の結果では、PI3K-AKT 経路の関与が示唆されている。本研究の成果をさらに発展させ、現在我々はマントル細胞リンパ腫の治療標的としての BMI-1 について検討を進めている。

貴財団のご支援に、心から御礼を申し上げます。