

研究報告書
令和2年度：A課題

2023 年 5 月 30 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 東海大学医学部

住 所 神奈川県伊勢原市下糟屋 143

研究者氏名 幸谷 愛

(研究課題)

アミノ酸代謝に注目した予後不良 Aggressive NK leukemia (ANKL) 制御法の開発

令和5年 3 月 31 日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

背景と目的

アグレッシブ NK 白血病は (ANKL)、本邦では、年間発症数が 20 人から 30 人という希少疾患であり、進行が早く、生存中央値は 2 ヶ月未満である。希少疾患故、病態解析が進まず、標準治療法がない。しかし、AYA 世代を含む若年者に発症する特徴や、欧米では更に頻度が低いため、研究開発が進まない状況から、我が国が主導して、治療法開発をしていくことが喫緊の課題の疾患である。

ANKL は Epstein Barr virus (EBV) が病態形成に関与するが、詳細は不明である。これまでの研究で、EBV 関連造血悪性腫瘍においては、悪性度は高いが、腫瘍細胞の微小環境への依存度が、顕著に高いことを明らかにしてきた。(Higuch, *Kotani et al BLOOD 2018; Kudo, *Kotani et al Cell Metabolism 2022, *last and corresponding author)

上記の背景から、悪性どの極めて高い疾患である ANKL においても、微小環境に注目した病態解析を詳細に行うことによる治療標的の同定によって、有望な新規治療法開発に寄与できると想定し、全国の血液内科医に協力を要請し、ANKL に対して微小環境の包括的な解析を目指し Patient derived xenograft (PDX) マウスを構築して、病態解析の解析と治療標的の同定を目指した。

方法と結果

PDX マウスを複数症例から構築し、注意深い病態解析を行い、共通の形質を見出し、主要な腫瘍の増殖の場を特定する。更に、腫瘍の増殖の場におけるがん微小環境に注目して治療標的の同定を試みた。

協力要請に呼応した血液内科医より 10 例の ANKL 検体を得て、そのうち 6 例の PDX マウスを構築した。安定的な形質を示す 3 例に対して、病理解析や、継代解析、試験管内細胞増殖試験によって、詳細な病態解析を行うことによって、ANKL においては、腫瘍増殖の場が、従来考えられてきた骨髄ではなく、肝臓、それも特殊な血管である類洞であることを明らかにした。そこで、肝臓を構成する細胞群 (肝細胞、星細胞、血管内皮細胞、マクロファージ) と ANKL の共培養を行ったところ、星細胞に ANKL の生存を支持する効果が認められた。そこで、支持因子の同定を試み、星細胞が分泌するシステインに支持能力があることが明らかとなった。その作用機序は従来のグルタチオンを介するものでなかった。

考察と展望

予備的にシステイン関連酵素が関与していることが示されているが、システインが腫瘍の生存を支持する機能としては、全く新規の作用機序により支持作用が働くことが示唆される。

また、その機序は ANKL に限らず、一部の固形癌でも働くことが示唆されている。

この機序を詳細に解析することによって、新しい治療標的の同定とともに、新規のシス

テイン代謝経路の解明にも繋がり、サイエンスに大きなインパクトを与える可能性が考えられる。

成果発表

Kameda, Yanagiya, Miyatake, *Kotani et al BLOOD in press

謝辞

本研究課題を遂行にあたって本研究財団、共同研究者に陳謝いたします。