

## エピゲノムを標的とした前白血病への先制的治療の開発

Department of Pediatric Oncology, Dana-Farber Cancer Institute

竹田 玲奈

急性骨髄性白血病 (Acute myeloid leukemia; AML) は致死性の高い造血器悪性腫瘍である。正常造血では、自己複製能と多分化能を特徴とする造血幹細胞を頂点にヒエラルキーを構成し、秩序だてて各分化段階の血球産生が行われる。一方 AML では、造血幹前駆細胞にドライバー遺伝子変異が生じた結果、異常な自己複製能を獲得し、分化の障害された白血病細胞が無秩序に増殖する。従来の標準治療を行った場合でも成人 AML の 5 年生存率は 40%にとどまる。また、化学療法および造血幹細胞移植を軸とした従来の治療戦略においては、高齢や、合併症、治療関連毒性、ドナー確保などの理由により、効果の高い治療を受けることが出来ない症例も多々存在し、臨床上の課題である。近年の疾患ゲノム解析の発展により、AML の病像は各ドライバー変異により大きく異なることが分かった。このような現状から、治療成績改善には症例ごとに最適化されたプレシジョン医療の実践が必要であり、そのためには各ドライバー変異に応じた標的治療の開発が急務である。

核内分子シャペロン *Nucleophosmin1 (NPM1)* 遺伝子変異は、成人 AML の約 3 分の 1 に認められる重要な遺伝子変異である。しかしながら、*NPM1* 変異による白血病原性の分子学的機構は依然として不明であり、それゆえ症例数が多いにも関わらず *NPM1* 変異 AML に対する有効な標的治療は未だ乏しい。

変異型 NPM1 蛋白 (cytoplasmic NPM1; 以下 NPM1c とする) は C フレームシフト型変異により核小体局在シグナルを喪失し、新たに核外排出シグナルを獲得する。そのため野生型 NPM1 蛋白は核小体に局限するのに対し、NPM1c はその局在が変化する。従来の NPM1 変異白血病の発症機構に関する基礎研究は、特に NPM1c の細胞質への局在変化に注目した研究が主になされてきた (Brunetti et al. *Cancer Cell* 2018)。

一方、私は、ヒト *NPM1* 変異白血病細胞やマウス *Npm1* 変異白血病および前白血病細胞が MLL 転座白血病同様、Menin-MLL 相互作用阻害剤や DOT1L 阻害剤へ高い感受性を示す (Kühn et al. *Cancer Discovery* 2016, Uckelmann et al. *Science* 2020) ことに着目し、変異型 NPM1 蛋白が MLL 関連複合体依存的にエピゲノムを改変し白血病病態形成に寄与すると仮説した。その結果、私は細胞分画分離によるウェスタンブロットや免疫蛍光染色を用いて NPM1c は核内にも存在することを示すことに成功した。さらにヒト白血病細胞を用いたクロマチン免疫沈降解析の結果、この核内に存在する NPM1c はクロマチン結合能力を保有し、*HOXA9* や *MEIS1* を主とする白血病誘導遺伝子の脱抑制に関与することを示した (Uckelmann HJ, Haarer EL, Takeda R, Wong EM, Hatton C, Marinaccio C, Perner F, Rajput M, Antonissen NJ, Wen Y, Yang L, Brunetti L, Chen C, Armstrong SA. “Mutant NPM1 directly regulate oncogenic transcription in acute myeloid leukemia.” *Cancer Discov.* 1;13(3):746-765, 2023.)。

しかしながら、NPM1c によるこれらの白血病誘導遺伝子の詳細な発現制御機構は未だ不明であるため、NPM1 変異白血病と同様に *HOXA* 遺伝子群や *MEIS1* の高発現を呈する MLL 転座白血病との相違に着目し、これら白血病誘導遺伝子の異常制御機構を解明すべく、実験モデルを樹立し研究に勤しんでいる。