



広島大学



熊本大学  
Kumamoto University



千葉大学  
CHIBA UNIVERSITY

SHIMADZU

株式会社 島津テクノリサーチ

NEWS RELEASE

令和2年9月17日

## 白血病の幹細胞の脂質代謝メカニズムを発見

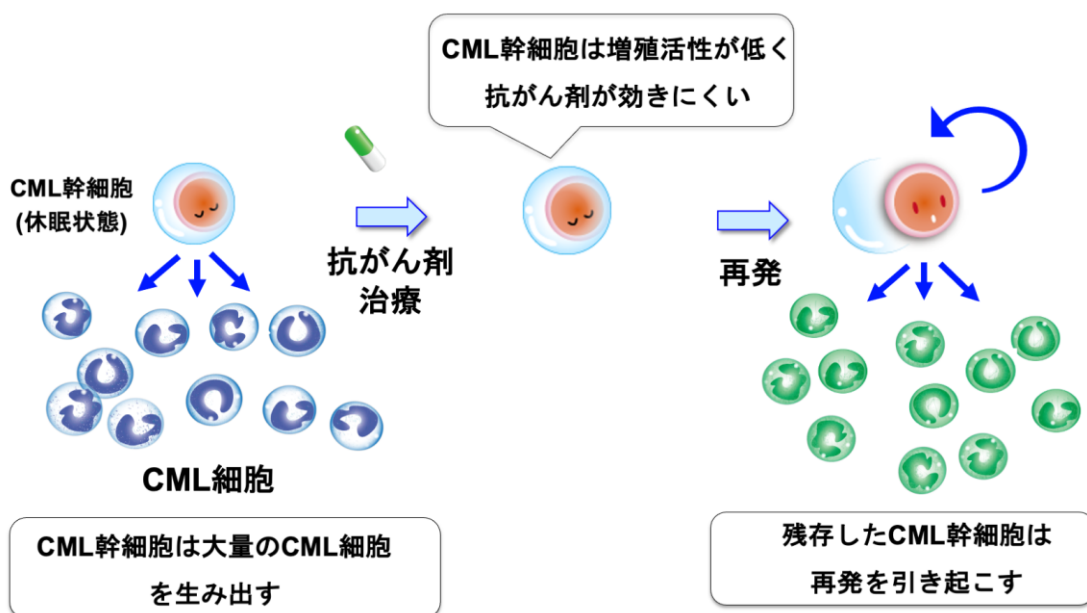
- 再発を予防する新しいコンセプトの治療法の基礎となる -

### 【本研究のポイント】

- \* 慢性骨髄性白血病（CML）幹細胞は、大量の CML 細胞を生み出す能力と抗がん剤が効きにくい性質を持っており、再発の原因となる。
- \* 本研究では、CML 幹細胞がリゾリン脂質代謝を活性化して生存を維持しているメカニズムを発見した。
- \* 動物モデルを使い、このリゾリン脂質代謝をおさえることで CML 幹細胞を減らして、CML の治療効果を高められることを証明した。

### 【概要】

慢性骨髄性白血病（CML）※<sup>1</sup>は白血病の一種であり、原因遺伝子として BCR-ABL1 チロシンキナーゼが知られています。CML の特効薬として BCR-ABL1 を標的とする チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)※<sup>2</sup>が開発され、患者さんの治療は飛躍的に改善されました。しかし、TKI 単独では根治せず、再発がおこることがわかってきました。近年、この再発の原因として、CML 細胞を生み出すもとになる CML 幹細胞※<sup>3</sup>が発見され、注目を集めています。TKI は増殖活性の高い CML 細胞を治療しますが、CML 幹細胞自身は増殖活性を低く抑えた休眠状態で維持されており TKI が効きにくい特性を有しています。



広島大学 原爆放射線医科学研究所 幹細胞機能学研究分野 仲 一仁准教授、自然科学研究支援開発センター外丸祐介教授、韓国ソウル国立大学校 Seong-Jin Kim 教授、大島章教授、獨協医科大学の三谷絹子教授、熊本大学の荒木喜美教授、荒木正健准教授、千葉大学の星居孝之講師、株式会社島津テクノロジー他は国際共同研究により CML 幹細胞の維持に必要な脂質代謝メカニズムを解析しました。その結果、リゾリン脂質代謝酵素 Gdpd3 という分子が CML 幹細胞で高発現していることを発見しました。実際、動物モデルを使った研究により、リゾリン脂質代謝<sup>※4</sup>をおさえることで細胞分裂を活性化して、TKI の CML 幹細胞に対する治療効果を高められることを証明しました。この研究成果は英国オンライン科学誌 **Nature Communications**（英国時間 9 月 17 日 10:00、日本時間 9 月 17 日 18:00）に掲載されます。

## 【背景】

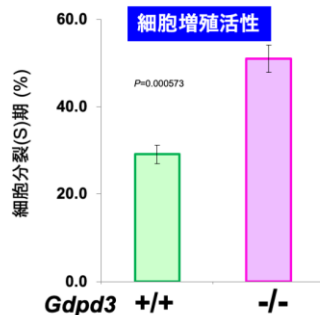
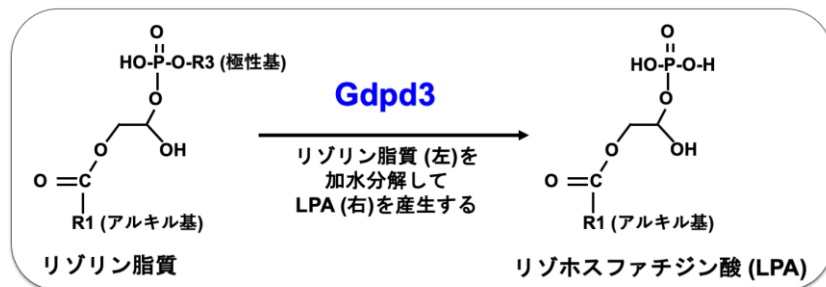
上記のように、CML 細胞の BCR-ABL1 チロシンキナーゼを標的とする TKI (イマチニブ、ダサチニブなど) の開発によって患者さんの治療は飛躍的に改善されました。しかし、CML は根治せず再発を起こすため、患者さんは高価な TKI の治療を止めることができなくなり、大きな問題となっています。

この再発の原因として CML 幹細胞が注目されています。CML 幹細胞は非常に多くの CML 細胞を生み出すもとになる細胞であり、増殖活性を低く抑えた休眠状態を維持することで長期間の生存を維持しています。そのためチロシンキナーゼを標的とする TKI が効かず再発の原因になると考えられています。したがって、CML の再発を克服するためには、CML 幹細胞を根絶する新しい治療法の開発が求められています。

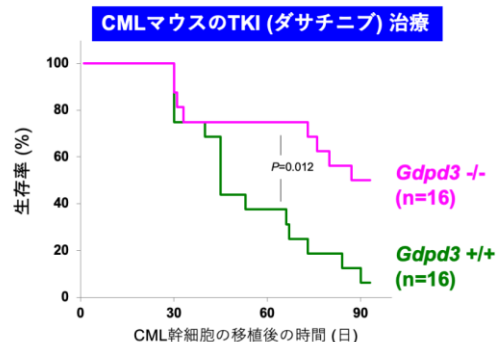
## 【研究成果の内容】

本研究では CML の動物モデルから体内にわずかしかない CML 幹細胞を取り出し、CML 幹細胞内での脂質代謝のメカニズムを解析しました。その結果、リゾリン脂質代謝を行う Gdpd3 という酵素の発現が非常に高くなっていることを発見しました。Gdpd3 はリゾリン脂質を分解してリゾホスファチジン酸(LPA)を産生する酵素として知られております (下図の上段)。しかし、CML 幹細胞におけるリゾリン脂質代謝の役割は不明でした。そこで、ゲノム編集技術により Gdpd3 遺伝子のノックアウトマウス(Gdpd3 欠損マウス)を樹立し、CML 幹細胞における機能を解析しました。

その結果、驚いたことに、Gdpd3 欠損マウスから樹立した CML 幹細胞では細胞分裂が活性化していることがわかりました(下図の下段左)。したがって、Gdpd3 によるリゾリン脂質代謝は CML 幹細胞の休眠状態の維持に重要な役割を担うことがわかりました。そこで、CML 幹細胞を移植したマウスに TKI (ダサチニブ)による治療を行ったところ、Gdpd3 欠損 CML 幹細胞を移植したマウスの再発を改善できることを証明しました(下図の下段右)。



Gdpd3欠損CML幹細胞は細胞増殖が活性化



Gdpd3欠損CML幹細胞を移植したマウスは再発が改善

Naka et al., Nat Commun 2020, doi:10.1038/s41467-020-18491-9

## 【今後の展開】

大多数を占める CML 細胞はがん遺伝子産物(BCR-ABL1)によって増殖しますが、そのもとである CML 幹細胞はがん遺伝子産物には依存しないメカニズムによって生存しています。今回の研究では、世界で初めてリゾリン脂質代謝が CML 幹細胞の休眠状態での生存維持に必須な役割を担うことを解明しました。重要なことに、このリゾリン脂質代謝のメカニズムは正常な造血幹細胞において機能していないことから、今後、副作用の少ない治療法へと発展することが期待されます。

また、同様にがん遺伝子産物に依存しないメカニズムで再発や転移を繰り返す様々ながんの治療への応用も期待されます。将来、がん幹細胞のリゾリン脂質代謝を抑制する薬と抗がん剤との併用により、がんの再発を軽減する新しい治療法へと発展することが期待されます。

## 【参考資料】

掲載誌: Nature Communications (英国のオンライン科学誌)

論文タイトル: The lysophospholipase D enzyme Gdpd3 is required to maintain chronic myelogenous leukaemia stem cells.

(和訳) リゾリン脂質代謝酵素 Gdpd3 が CML 幹細胞の維持のために必須である

著者: Kazuhito Naka (仲 一仁), Ryosuke Ochiai (落合良介), Eriko Matsubara (松原英理子), Chie Kondo (近藤千恵), Kyung-Min Yang, Takayuki Hoshii (星居孝之), Masatake Araki (荒木正健), Kimi Araki (荒木喜美), Yusuke Sotomaru (外丸祐介), Ko Sasaki (佐々木光), Kinuko Mitani (三谷絹子), Dong-Wook Kim, Akira Ooshima (大島章), Seong-Jin Kim.

掲載日: 2020年9月17日付オンライン版; doi:10.1038/s41467-020-18491-9

## 【用語の解説】

※1 慢性骨髄性白血病（CML）：成人における骨髄増殖性腫瘍。発症原因として、チロシンキナーゼと呼ばれる酵素を活性化させることで CML 細胞を増やす BCR-ABL1 が知られている。数年の慢性期の後、移行期を経て、急性転化期へと進行するため、慢性期のうちに十分な治療を行うことが重要となる。

※2 チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）：BCR-ABL1 の恒常的なチロシンキナーゼ活性を直接標的とする分子標的医薬。CML 患者の治療を劇的に改善した。この功績により開発者はアメリカのノーベル賞と言われるラスカー賞を 2009 年に受賞している。しかし、治療後の再発が臨床上的な重大な問題となっている。

※3 CML 幹細胞：CML 細胞を生み出す供給源となる細胞。正常造血幹細胞が発生起源として知られている。増殖活性が低い休眠状態で生存を維持しており TKI に耐性を持つ。治療後、残存した CML 幹細胞が再発する。

※4 リゾリン脂質：細胞膜を構成するリン脂質の 1 つ。通常リン脂質は 2 本の脂肪酸を持つが、リゾリン脂質は 1 本の脂肪酸しか持たないため細胞膜から遊離しやすく、それ自身シグナルメッセンジャーとして機能する可能性が考えられている。

## 【お問い合わせ先】

（研究に関すること）

広島大学原爆放射線医科学研究所 幹細胞機能学研究分野

准教授 仲 一仁（なか かずひと）

Tel/FAX : 082-257-5808 E-mail : [kanaka55@hiroshima-u.ac.jp](mailto:kanaka55@hiroshima-u.ac.jp)

（報道に関すること）

広島大学財務・総務室広報部広報グループ

Tel : 082-424-3701

E-mail : [koho@office.hiroshima-u.ac.jp](mailto:koho@office.hiroshima-u.ac.jp)

熊本大学総務部総務課広報戦略室

Tel : 096-342-3271

E-mail : [sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp](mailto:sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp)

株式会社島津テクノリサーチ 医薬ライフサイエンス事業部

〒604-8436 京都市中京区西ノ京下合町1 Tel 075-811-3185