

Ablation of Fbxw7 Eliminates Leukemia - Initiating Cells by Preventing Quiescence

武石, 昭一郎

<https://hdl.handle.net/2324/1398320>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（4）

氏名・(本籍・国籍)	たけいししょういちろう 武石 昭一郎 (大分県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第2632号
学位授与の日付	平成25年7月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系学府 臓器機能医学専攻
学位論文題目	Ablation of Fbxw7 Eliminates Leukemia-Initiating Cells by Preventing Quiescence (Fbxw7の欠損は静止期を阻害することにより白血病幹細胞を根絶する)
論文調査委員	(主査) 教授 鈴木 聡 (副査) 教授 谷 憲三朗 教授 住本 英樹

論文内容の要旨

近年、少なくとも一部の癌において、癌組織を構成している細胞にヒエラルキーが存在し、多くの癌細胞はこのヒエラルキーの頂点にあるごく少数の癌幹細胞から生じると考えられている。これまでの研究により、多くの癌細胞が増殖期に存在して盛んに細胞増殖を行っているのとは対照的に、癌幹細胞は静止期に留まっており、細胞増殖をほとんど行っていないことが明らかとなったが、この知見は癌治療にパラダイムシフトを起こした。なぜなら、これまでの癌治療の戦略は、増殖期にある癌細胞の細胞増殖を抑制することであったために、この従来の治療では静止期に維持されている癌幹細胞を撲滅することができないからである。したがって、多くの場合、癌治療後も癌幹細胞は残存しており、この残存した癌幹細胞から再び癌細胞が生じ、再発や転移を引き起こす。このことは、癌を根治するためには癌幹細胞を根絶する必要があることを示している。癌幹細胞の静止期維持機構の解明は、癌幹細胞の治療抵抗性の破綻、ひいては癌根治療法の開発に直結すると期待されるが、その詳細な分子機構はこれまで明らかにされていなかった。

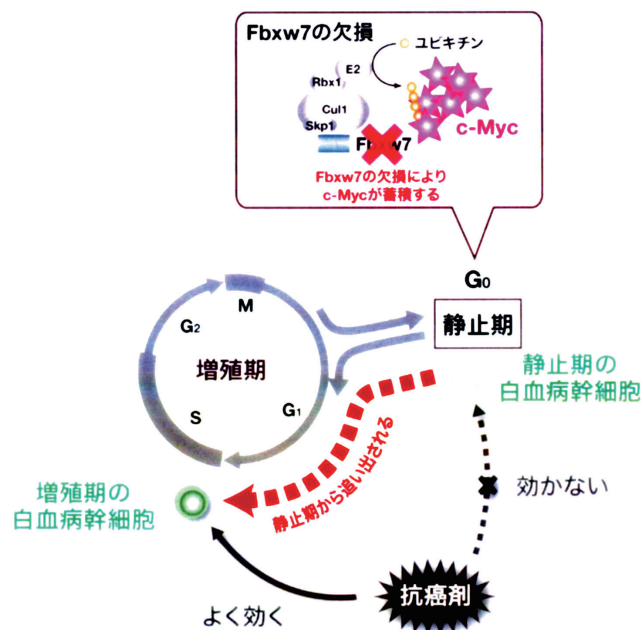
癌幹細胞では細胞周期のアクセル分子の発現が抑制されていると考えられるが、このようなアクセル分子として有名なものの一つに c-Myc が挙げられる。c-Myc はユビキチン・プロテアソーム系により分解されるが、私のグループはこれまでに c-Myc のユビキチンリガーゼが Fbxw7 (F-box and WD40 repeat domain-containing 7) であることを世界で初めて発見している。そこで今回、「Fbxw7 は c-Myc を分解することにより、癌幹細胞を静止期に維持している」という仮説を立てた。

私は、この仮説を白血病幹細胞 (白血病における癌幹細胞) において検証した。まず、造血幹細胞に慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia; CML) の原因遺伝子である BCR-ABL を導入した後、この細胞をレシピエントマウスに移植することにより CML マウスモデルを作製した。そして、白血病細胞において遺伝学的に Fbxw7 を欠損させ、白血病幹細胞の細胞周期解析を行った。すると、Fbxw7 の欠損により、静止期に留まって

いる白血病幹細胞が減少すること、およびこの減少が c-Myc の片方の対立遺伝子を欠損させることにより回復することが明らかとなった。この結果は、Fbxw7 が c-Myc を分解することにより、白血病幹細胞を静止期に維持していることを示しており、世界で初めて癌幹細胞の静止期維持因子を同定したものである。

前述のように、癌幹細胞の静止期維持機構は抗癌剤への抵抗性の原因となっている。CML に対する抗癌剤に関しては、これまでに数種類の BCR-ABL 阻害剤が開発されており、実際に CML 患者の治療に用いられている。しかし、これらの BCR-ABL 阻害剤は白血病細胞には著効するものの、これらの薬剤の投与中も白血病幹細胞は生存していると考えられている。Fbxw7 欠損白血病幹細胞は静止期を維持できなくなっていたため、この細胞は BCR-ABL 阻害剤に感受性となっているのではないかと思われた。そこでこの可能性を検証するために、BCR-ABL 阻害剤の一つであるイマチニブを CML マウスに投与したところ、アポトーシスを起こす白血病幹細胞の割合が Fbxw7 の欠損により著明に亢進することが判明した。このことは、Fbxw7 を欠損させることにより、白血病幹細胞が抗癌剤に感受性となることを示している。

実際の CML の治療において、イマチニブの開発は CML 患者の予後を劇的に改善したが、最近の臨床研究でイマチニブ投与により 2 年以上寛解（白血病細胞が検出限界以下となること）を維持している患者においてイマチニブ投与を中止すると、約 60% の患者が 6 か月以内に再発することが報告されている。私は、Fbxw7 欠損白血病幹細胞がイマチニブに感受性となっていたことから、Fbxw7 欠損とイマチニブを併用することにより、イマチニブ治療中止後の白血病の再発を抑えることができるのではないかと考えた。CML マウスの生存率を調べたところ、イマチニブ単独投与群では無治療群と比較して生存期間は延長したものの、イマチニブ投与を中止するとほとんどのマウスにおいて再発が認められた。これとは対照的に、Fbxw7 欠損+イマチニブ併用療法群のマウスでは、イマチニブ投与を中止しても再発がほとんどみられなかった。この結果は、Fbxw7 欠損とイマチニブを併用することにより、白血病幹細胞が根絶されたことを示している。最後に、この併用療法の効果が CML 患者由来の白血病幹細胞に対してもみられることを確認した。本研究により、「Fbxw7 を阻害して白血病幹細胞を静止期から追い出し、抗癌剤を併用することによって白血病幹細胞を根絶できる」ことが明らかとなり（下図）、白血病治療において Fbxw7 が有望な標的であると結論づけた。



論文審査の結果の要旨

癌幹細胞の静止期維持機構の解明は、癌の根絶に向けた新たな治療法の開発に重要であります。

申請者は、CML マウスモデルにおいて F-box タンパク質 Fbxw7 を欠損させると、白血病幹細胞において Fbxw7 が分解する c-Myc が蓄積することによって、静止期が維持されなくなることを見出しました。

また Fbxw7 欠損白血病幹細胞は、抗癌剤に感受性であることをみつけ、Fbxw7 欠損と抗癌剤を併用することにより白血病幹細胞を根絶させ、白血病モデルマウスの生存率を著明に改善させることに成功しました。

さらにこの併用療法が、マウスのみならずヒト CML の白血病幹細胞の根絶にも有効であることを確認し、Fbxw7 がヒト白血病治療において有望な標的であると結論づけました。

以上の成績は Cancer Cell 誌に掲載され、この方面の研究に大きなインパクトを与えた意義ある成果であると考えられます。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行い、ほとんど満足すべき回答を得ました。

以上のことから、調査委員合議の結果、試験は合格であり、審査員 3 名とも表彰に値すると判断致しました。