

Dual inhibition of enhancer of zeste homolog 1/2 overactivates WNT signaling to deplete cancer stem cells in multiple myeloma

中川, 亮

<https://hdl.handle.net/2324/2236127>

出版情報 : 九州大学, 2018, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License

氏 名：中川 亮

論 文 名：Dual inhibition of enhancer of zeste homolog 1/2 overactivates WNT signaling to deplete cancer stem cells in multiple myeloma

(EZH1/2 二重阻害は多発性骨髄腫において WNT シグナルを過剰活性化し癌幹細胞を枯渇させる)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

多発性骨髄腫 (MM) は異常なクローン性形質細胞の集積により起こる難治性の悪性造血器腫瘍である。近年の新規治療の発展にも関わらず、MM は最終的に再発をきたすが、治療後も薬剤抵抗性の骨髄腫幹細胞が残存することが主な原因である。Side population (SP) 細胞は MM において幹細胞性の高い細胞集団であり、SP 細胞を治療標的にすることは MM を治癒させるための有望な治療戦略である。今回、我々はポリコーム抑制複合体 (PRC2) の触媒活性を持つサブユニットである EZH1 および EZH2 の SP 細胞における発現が、非 SP 細胞と比較して有意に高いことを示した。このことは EZH2 だけでなく EZH1 も MM の幹細胞性の維持に重要であり、EZH1/2 の両方を治療標的とすることが骨髄腫幹細胞を駆逐するための重要な治療戦略となり得ることを示唆している。経口投与可能な新規 EZH1/2 二重阻害剤である OR-S1 は、SP 細胞を根絶させ、*in vitro*、*in vivo*、および患者腫瘍組織移植モデル (PDX) において EZH2 特異的阻害剤と比較して非常に高い抗腫瘍効果を示した。さらに、OR-S1 を長期連続投与することで、同所移植マウスを治癒させることができた。また、MM において PRC2 は WNT シグナルを直接制御しており、EZH1/2 二重阻害により誘導される WNT シグナルの過剰活性化は骨髄腫幹細胞を駆逐し、腫瘍形成に負の影響を与えた。これらの結果は、PRC2 による WNT シグナルの抑制が骨髄腫細胞の幹細胞性維持に重要な役割を果たしていることを示唆している。本結果は、骨髄腫幹細胞の維持における EZH1/2 の機能を明らかにし、OR-S1 の MM への治療適応における前臨床的根拠を示しており、MM の治療に重要な進展をもたらすものである。