

報道関係各位

2017年7月25日  
東京医科大学

## 抗がん剤に対する薬剤耐性の解除と予防方法を見出す

～既存の関節リウマチ等治療薬で血液がんの薬剤耐性を世界で初めて克服へ～

東京医科大学 医学総合研究所（東京都新宿区）の大屋敷純子教授、今西哲助教を中心とする研究チームは、関節リウマチや多発性硬化症の治療に用いられる薬が、血液がんの一種である骨髄異形成症候群の薬剤耐性を解除、克服する可能性のあることを見出しました。抗がん剤への耐性について、ある疾患の治療に使用されている既存の薬を、他の疾患の治療に応用する“ドラッグリポジショニング”手法を用いることで解除と予防方法を見出したのは世界で初めてのことになります。

この成果は2017年7月22日（米国東部標準時間）米国科学誌「Oncotarget」電子版に掲載されました。

### 【研究の背景】

骨髄異形成症候群は高齢者に多い血液のがんで、貧血、出血傾向や感染しやすい等の症状を示し、高齢化に伴い近年増加している疾患の一つです。また、およそ30%の患者が急性骨髄性白血病へと進展する疾患です。現在、これらの症状や予後を改善するためにアザシチジンという抗がん剤が使用されています。しかし、骨髄異形成症候群の患者のおよ半数はアザシチジンが無効で、またアザシチジンが有効でも長い間には効果が期待できなくなってくる患者がみられることが臨床上的問題となっています。

### 【研究の成果と意義】

今回、研究チームでは、関節リウマチや多発性硬化症に用いられる既存薬のテリフルノミドを併用することで、耐性を示していたアザシチジンの代謝を促し、耐性を解除することを見出しました。

がんの化学療法において耐性化は依然大きな問題です。耐性化を克服するため新規の抗がん剤の開発研究が産学を問わず精力的に展開されていますが、新薬の開発には膨大な時間と費用がかかってしまいます。本研究では耐性の機序に着目し、ドラッグリポジショニングの手法を採用することで、薬剤の耐性を解除・予防できる薬剤を見出す事に成功しました。

既知のメカニズムに基づいて、ドラッグリポジショニングを試みるアプローチは、時間と費用の大幅な削減につながります。特に、がんの薬剤耐性のような喫緊の課題の解

決には極めて有効であることが期待できます。加えて耐性の予防や解除は、がん化学療法における新しい治療戦略となることが期待されます。

#### 【本研究に至る経緯】

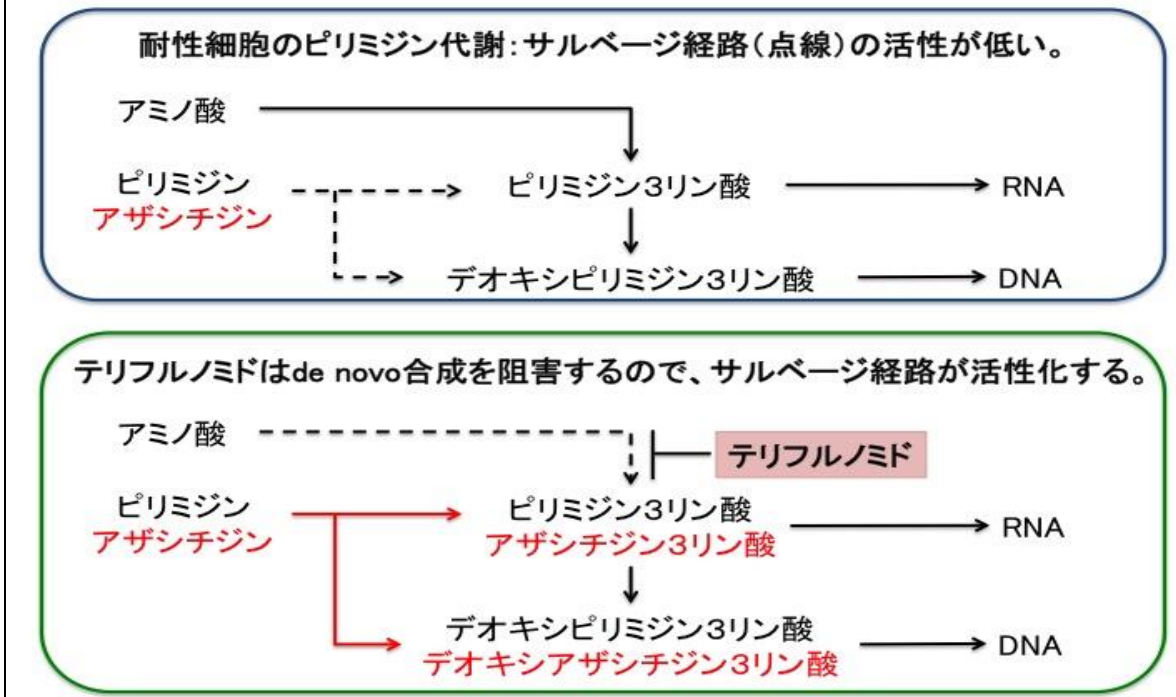
研究チームは、以前の研究でアザシチジンへの耐性を獲得した白血病細胞では、DNAやRNAの原料であるピリミジンの代謝が変化していることを見出していました。通常、白血病細胞は「サルベージ経路」と呼ばれる方法でピリミジンを利用可能な状態に代謝します。アザシチジンもこのサルベージ経路を通して代謝されることで効果を発揮します。ところが、アザシチジン耐性白血病細胞ではサルベージ経路で重要な役割を果たすタンパク質が減っていました。この結果を受けて、研究チームはもう一つのピリミジン代謝経路である「de novo 合成経路」に着目しました。De novo 合成経路は関節リウマチや多発性硬化症に用いられるテリフルノミドで阻害できることが知られています。すなわちテリフルノミドを併用することで、その存在下では de novo 合成経路が阻害されるためピリミジンが不足し、これを補うために再度サルベージ経路が活性化されます。そこにアザシチジンが存在すれば、これが再び代謝されるようになり、薬剤としての効果をもたらすのではないかと、ということです。

そして下記の詳細のような検討を行った結果、テリフルノミドが de novo 合成経路を阻害することで、サルベージ経路が活性化され、アザシチジンへの耐性を解除することが分かりました。さらにはテリフルノミドは既に獲得されたアザシチジンへの耐性を解除するだけでなく、耐性の獲得を予防できる可能性があることも示唆されました。

#### 【本研究の経緯詳細】

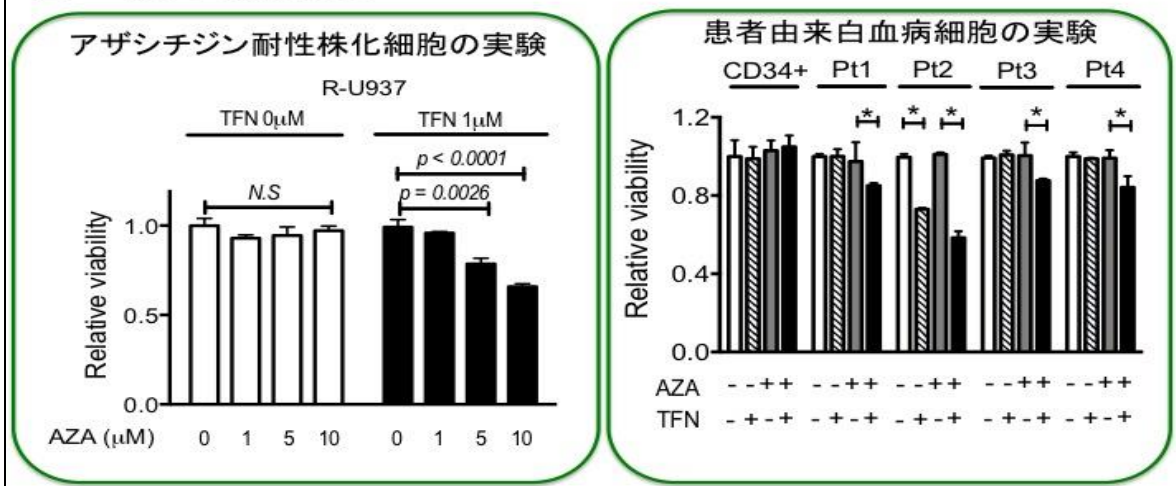
本研究ではまずアザシチジン感受性白血病細胞とアザシチジン耐性白血病細胞のテリフルノミドへの感受性を比較しました。アザシチジン耐性細胞はアザシチジン感受性細胞よりもテリフルノミドに高い感受性を示し、アザシチジン耐性細胞では de novo 合成経路が重要な役割を担っていることが示唆されました。サルベージ経路の活性が低下しているアザシチジン耐性細胞は5-エチニルウリジンという物質の取り込みが低下していますが、細胞増殖に影響しない濃度（1 $\mu$ M）のテリフルノミドの存在下では5-エチニルウリジンを取り込んでいる細胞が増加しました。この結果はテリフルノミドによる de novo 合成経路の阻害が、サルベージ経路を活性化出来る事を意味しています（図1）。

図1: 耐性の解除効果



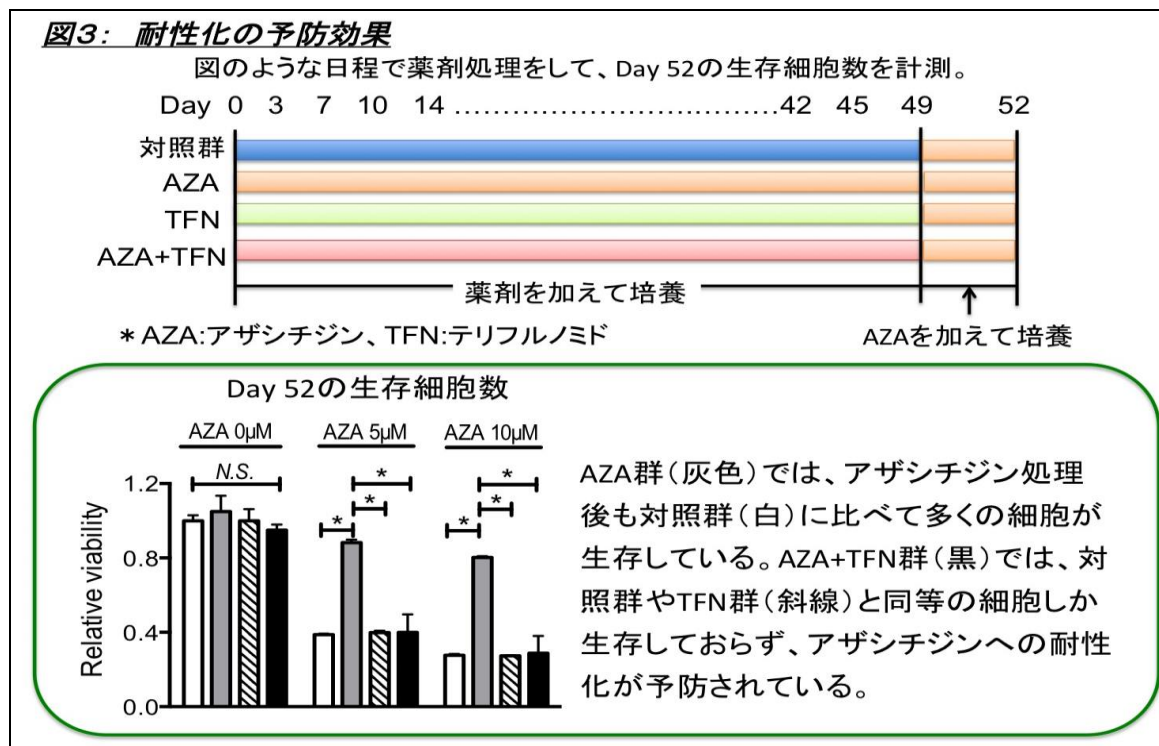
そこで1 $\mu$ Mのテリフルノミドと臨床的濃度のアザシチジンを一緒にアザシチジン耐性細胞の培養液に加え、72時間後の生存細胞数を計測したところ、アザシチジンの濃度に依存して生存細胞数が減少しました(図2左)。同様の結果はアザシチジンへの耐性を獲得した患者由来の白血病細胞でも観察されました(図2右)。以上のことからテリフルノミドはアザシチジンへの耐性を解除し、感受性を回復させると考えられます。

図2: 耐性の解除効果



さらに研究チームは、アザシチジン耐性の獲得をテリフルノミドとの併用で予防できるのではないかと考えました。この可能性を検証するため、5 $\mu$ Mのアザシチジンのみを含む培養液(AZA群)、1 $\mu$ Mのテリフルノミドのみを含む培養液(TFN群)、1 $\mu$ Mのテリフルノミドと5 $\mu$ Mアザシチジンを含む培養液(AZA+TFN群)のそれぞれで、アザシチジン感受性細胞を長期間培養する実験を行いました。実験開始から42日後にはAZA群で、アザシチジン存在下でも増殖する細胞が出現していることが確認できました。しかし

AZA+TFN 群の細胞では増殖が抑えられたままでした。実験開始から 49 日目に全て群の細胞を回収し、アザシチジンへの感受性を評価したところ、AZA+TFN 群の細胞では、予想通りアザシチジン感受性が保たれていることが明らかになりました (図 3)。このことから、テリフルノミドは既に獲得されたアザシチジンへの耐性を解除するだけでなく、耐性の獲得を予防できると考えられます。



今回の実験で使用したテリフルノミドの濃度は、関節リウマチや多発性硬化症の患者さんの血中濃度のおよそ 1/10 という低濃度で、臨床でも安全に投与できると思われます。テリフルノミドとアザシチジンの併用は、骨髄異形成症候群の新たな治療戦略になると期待されます。

**【用語の解説】**

**注 1) 骨髄異形成症候群**

全ての血球のもとになる造血幹細胞のがん化が原因で発症すると考えられ、赤血球、白血球、巨核球 (血小板を作る細胞) の形態や機能の異常を生じる疾患。正常な血球を作れないため、貧血、易感染性、出血傾向といった症状を示す。高齢者に多く約 30% が最終的に急性骨髄性白血病に進展する。

**注 2) アザシチジン**

国内では 2011 年に骨髄異形成症候群への適応が承認された。DNA や RNA の材料であるシチジンと類似した構造をしているため、シチジンの代わりに DNA や RNA に取り込まれる。タンパク質合成の阻害、DNA メチル化の阻害による遺伝子発現の調節など、広範な活性を示す。

### 注3) ピリミジン

化学的には化合物の名称だが、ここではピリミジン塩基であるシトシン、チミン、ウラシルの総称として使用している。各ピリミジンがリボースと結合したものを、それぞれシチジン、チミジン、ウリジンとよぶ。これらの物質は通常、細胞内に備蓄されており、サルベージ経路を通してリン酸化されてDNA、RNAの材料となる。また、備蓄以外に一部のアミノ酸から合成される経路が存在し、de novo 合成経路と呼ばれている。

### 注4) テリフルノミド

ピリミジン de novo 合成経路の阻害剤で免疫を調整する活性をもつ。欧米では多発性硬化症への適応がみとめられている。国内ではテリフルノミド自体は未承認だが、関節リウマチに使用されるレフルノミドは体内でテリフルノミドに変換されて効果を発揮することが知られている。

#### 【発表雑誌】

雑誌名：Oncotarget

論文タイトル：Teriflunomide Restores 5-Azacytidine Sensitivity via Activation of Pyrimidine Salvage in 5-Azacytidine-Resistant Leukemia Cells.

掲載日：米国東部標準時間 7 月 22 日、オンラインで掲載。

#### 【参照 URL】

Oncotarget のホームページ：

[http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=19436&author-preview=ezw](http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=19436&author-preview=ezw)

#### 【研究支援】

本研究は文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業：「生体分子情報による次世代型がん個別最適化治療法の開発：事業番号 S1311016」、日本学術振興会科研費の支援を受けています。

#### 【本件に関するお問い合わせ】

責任著者 大屋敷 純子（おおやしき じゅんこ）

東京医科大学医学総合研究所 分子腫瘍研究部門 教授

電話：03-3342-6111（内線 5171） FAX：03-3345-0185

E-mail: junko@tokyo-med.ac.jp

今西 哲（いまにし さとし）

東京医科大学医学総合研究所 分子腫瘍研究部門 助教

電話：03-3342-6111（内線 5171） FAX：03-3345-0185

E-mail: s-ima@tokyo-med.ac.jp

研究内容以外のお問い合わせ

総務部 広報・社会連携推進課

電話：03-3351-6141（代表） FAX：03-6302-0289