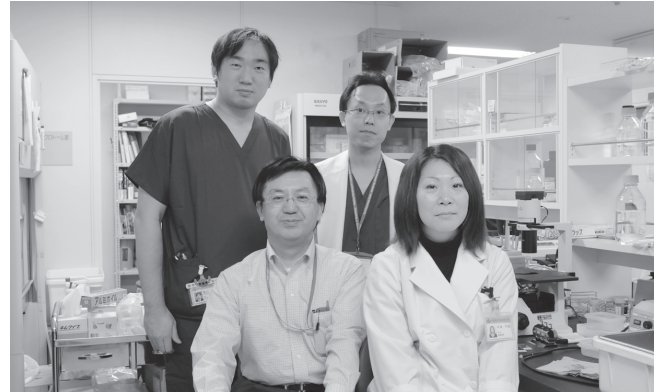


研究室紹介



総合医療センター 血液内科
木崎 昌弘



研究概要：

総合医療センター血液内科研究室は、平成19年に私が赴任して新たに開設された。私は臨床教室にあっても基礎研究は必須と考えており総合医療センター本館5階に研究室を新たに移設した。研究室はP2レベルであるがほとんどの分子生物学および生物学的実験が可能なラボとしての機能を整えることができている。私は、前任地の慶應義塾大学にて臨床に還元できる新たな造血器腫瘍に対する治療法の開発を目的に研究を推進してきたが、本学においてもこれらの研究を継続している。研究室は前任地から移動してきた実験助手の中林千佳が管理し基本的な実験を行うとともに、助教の佐川森彦と富川武樹を中心に運営され、毎週木曜日午前中にLab meetingを行っている。

造血器腫瘍の分子病態に即した分子標的療法は、抗がん剤治療とは異なり患者さんに優しい治療が可能である。そこで、これまで生理活性物質や新規抗体の開発を種々の施設（東京大学分生研、京都大学大学院農学研究科、東京工業大学、慶應義塾大学理工学部、中外製薬など）と共同で行い、造血器腫瘍への臨床応用に関する研究を行ってきた。

現在のわれわれのグループの研究テーマおよび最近の成果は以下である。

1. 白血病に対する活性酸素（ROS）を指標とする新規分子標的療法の開発

これまでに活性酸素（ROS）を介する白血病の細胞死誘導機構について検討してきたが、MPO（myeloperoxidase）がROSの産生調節に極めて重要な意義を有することを見出し詳細な活性酸素種の同定を行った（Nakazato T, et al: Clin Cancer Res 2005;11:6040）。骨髄性白血病細胞においては、緑茶成分EGCGがMPOを介してROSの中でも強力な活性を有するhydroxy radical ($\cdot\text{OH}$)によるDNA障害を直接惹起し、白血病細胞の細胞死誘導に直接働く

ことを明らかにし、MPOを指標にしたROSをターゲットとした新たな白血病の分子標的療法の可能性を示した（Nakazato T, et al: Clin Cancer Res 2007;13:5436）。また、種々の生理活性物質を用いた検討により、唐辛子成分カプサイシンは白血病細胞のp53のSer15残基をリン酸化することによりROSを産生し、白血病細胞の細胞死を誘導することも明らかにしている（Ito K, et al: Cancer Res 2004;64:1071）。現在、これらの研究を継続するとともに、最近では白血病幹細胞（Leukemic stem cell; LSC）にも興味を持っており、LSCがROSへの感受性が高い事とその増殖にNF- κ Bのシグナルが必須である事を踏まえて、LSCを標的にしたROSやNF- κ Bを介する新たな治療法開発にも取り組んでいる。

2. 新規NF- κ B阻害剤の開発による多発性骨髄腫に対する治療法の開発

多発性骨髄腫は治癒の難しい難治性造血器腫瘍であり、病態形成に転写因子NF- κ Bが重要である。われわれは、京都大学農学部 村上博士より供与された東南アジアに自生する植物1'-acetoxychavicol acetate (ACA)がNF- κ B阻害活性を有し、骨髄腫細胞の細胞死を誘導することを見出した（Ito K, et al: Clin Cancer Res 2004;10:2120）。ACAはI κ B α のリン酸を抑制し、NF- κ Bの核移行を阻害する。また、ACAはTRAILおよびTRAIL受容体DR5を誘導することで骨髄腫細胞の細胞死を誘導する（Ito K, et al: BBRC 2005;338:1702）。さらに、NOD/SCIDマウスを用いて作製したヒト骨髄腫モデルに対して、*in vivo*における効果も明らかにする事でACAの臨床応用への可能性を示す事ができた（Ito K, et al: Cancer Res 2005;65:4414）。現在、東京大学分生研 橋本博士と共同でACAを構造展開した新たな化合物を作成し、さらに効率の良いNF- κ B阻害剤の開発とその臨床応用に関する研究を行っている。

3. シグナル伝達阻害による多発性骨髄腫の治療法開発とその臨床応用

骨髄腫細胞の増殖にはIL-6のシグナルが重要である。IL-6は受容体に結合した後、JAK/STATを介してシグナルを伝達するために、STAT阻害による骨髄腫治療の可能性を提唱してきた (Kawamura C, et al: Blood 2000;96:2005)。関節リウマチ治療薬である金製剤オーラノフィン (AF) は滑膜細胞のNF- κ Bを抑制し関節における炎症反応を抑制することが知られているが、われわれはAFがNF- κ B活性の阻害とともにJAK/STATのリン酸化を抑制し、骨髄腫細胞の細胞死を誘導する事を見いだした。そこで、本学倫理委員会の許可を得て、難治性骨髄腫に対するAFの臨床的効果についても検討している。

4. ヒトCD 47 に対する一本鎖低分子化抗体の開発と造血器腫瘍への応用

われわれは、治癒の難しい慢性リンパ性白血病 (CLL) に対する新たな抗体療法の確立を目的とし、中外製薬が開発したヒトCD47に対する一本鎖低分子化抗体 (S-S体) を用いてリンパ系腫瘍に対する新たな抗体療法を開発している。この際、DNAマイクロアレイ法による網羅的遺伝子解析の結果、CD47の標的分子としてHIF-1 α 遺伝子とその下流遺伝子 (RNP-1, EGR-1, BNIP3, VEGF) を同定した。

これらの研究を推進すると同時に、われわれは多くの臨床的な課題に関する臨床研究も推進している。総合医療センター血液内科は、7床の無菌室を有し種々の造血器腫瘍に対する造血幹細胞移植を活発に行うとともに、新規治療薬に対する早期臨床試験にも積極的に取り組んでいる。このような実績をもとに、昨年度から国立がん研究センターがん開発助成金「多発性骨髄腫の病態解明と分子基盤に基づく効果的な分子標的療法の確立に関する研究」(木崎班) における研究班を組織して活躍している。総合医療センター血液内科は臨床に忙しい毎日であるが、造血器腫瘍の治療成績向上を自ら開発した治療薬や研究成果に基づいて行うという夢を持ち、“田んぼの中から世界へ”を合い言葉に少人数ではあるがみんなで頑張っている。

最近の業績 (2007年埼玉医大赴任後)

- 1) Tozawa K, Sagawa M, Kizaki M. Quinone methide tripterine, celastrol, induces apoptosis in human multiple myeloma cells via NF- κ B pathway. *Int J Oncol* (in press)
- 2) Sagawa M, Shimizu T, Fukushima N, Kinoshita Y, Ohizumi I, Xian M, Nishiyama-Fujita Y, Chizuka A, Nakaya A, Sadahira K, Ikeda Y, Okabe H, Kizaki M. A new disulfide-linked dimer of a single-chain antibody fragment against human CD47 induces apoptosis in lymphoid malignant cells in vitro and in vivo via the HIF-1 α pathway: A possible new agent for B-CLL. *Cancer Sci* 2011;102:1208-15.
- 3) Tokuhira M, Watanabe R, Nemoto T, Hanzawa K, Sagawa M, Tomikawa T, Mori S, Kizaki M. Successful treatment of bortezomib with modified schedules up to weekly administration for the patients with refractory/resistance multiple myeloma. *Leuk Res* 2011;35:591-7.
- 4) Nakaya A, Sagawa M, Muto A, Uchida H, Ikeda Y, Kizaki M. The gold compound auranofin induces apoptosis of human multiple myeloma cells through both down-regulation of STAT3 and inhibition of NF- κ B activity. *Leuk Res* 2011;35:243-9.
- 5) Hanzawa K, Momose S, Higashi M, Tokuhira M, Watanabe R, Kajino K, Hino O, Itoyama S, Kizaki M, Tamaru J. Y-Box binding protein-1 expression in diffuse large B-cell lymphoma: an impact on prognosis in Rituximab era. *Leuk Lymphoma* 2010;51:2054-62.
- 6) Tokuhira M, Hanzawa K, Watanabe R, Sekiguchi Y, Nemoto T, Toyozumi Y, Tamaru J, Itoyama S, Suzuki K, Kameda H, Mori S, Kizaki M. Simultaneous co-existence of acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia and Epstein-Barr virus associated T-cell lymphoproliferative disorder in rheumatoid arthritis. *J Hematol Oncol* 2009 June 30. doi: 10.1186/1756-8722-2-27.
- 7) Kuramori C, Azuma M, Kume K, Kaneko Y, Inoue A, Yamaguchi Y, Kabe Y, Hosoya T, Kizaki M, Suematsu M, Handa H. Capsaicin inhibits the mitochondrial function of prohibitin 2 and induces apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;379:519-25.
- 8) Sagawa M, Nakazato T, Uchida H, Ikeda Y, Kizaki M. Cantharidin, a derivative of blister beetles, induces apoptosis in human multiple myeloma cells via inhibition of JAK/STAT pathway. *Cancer Sci* 2008;99:1820-6.
- 9) Misawa T, Aoyama H, Furuyama T, Dodo K, Sagawa M, Miyachi H, Kizaki M, Hashimoto Y. Structural development of benzhydryl-type 1'-acetoxychavicol acetate (ACA) analogs as human leukemia cell-growth inhibitors based on QSAR analysis. *Chem Pharm Bull* 2008;56:1490-5.
- 10) Uchida H, Inokuchi K, Watanabe R, Tokuhira M, Kizaki M. New therapeutic approaches to acute myeloid leukemia (AML). *Exp Opin Drug Dis* 2008;3:689-706.