

科学と臨床

2010 年度 国際骨髄腫財団研究助成金受賞者発表される

第 51 回米国血液学会年次総会での、国際骨髄腫財団科学顧問団の会合に於いて、2010 年度の国際骨髄腫財団研究助成金の受賞者が発表されました。

国際骨髄腫財団の研究助成プログラムは、骨髄腫の患者さん達の転帰を改善するために、過去 15 年に亘り、世界各国の将来有望な臨床研究者達に資金を提供しています。

2010 年度の国際骨髄腫財団研究助成金の贈呈は、第 51 回米国血液学会 (ASH) の年次総会と展示会の会期中に行われました。スージー・ノビス (国際骨髄腫財団の理事長で共同創設者)、ブライアン・G.M・デューリー博士 (国際骨髄腫財団の会長で共同創設者)、ロバート・A・カイル博士 (国際骨髄腫財団の科学顧問団委員長)、そして世界中から多くの国際骨髄腫財団の科学顧問達はその研究助成金の贈呈式に出席しました。

国際骨髄腫財団の助成金は個人からの寄付で賄われています。若手研究者には 5 万ドル、上級研究者には 8 万ドルの資金が提供されています。長年に亘り、国際骨髄腫財団の研究助成金プログラムは、多くの研究発表をもたらし、研究者達が骨髄腫の分野で認められるようになると共に、骨髄腫の生物学の理解や、より良い治療法の開発に対して重要な貢献を果たしてきました。私達は 2010 年度の国際骨髄腫財団研究助成金受賞者達の研究が今後も骨髄腫の分野に大きく貢献し続ける事を確信しています。

2010 年度ブライアン D. ノビス上級研究者助成金

「多発性骨髄腫の新規治療薬としての、虫下しフルベンダゾールの開発」

アーロン・シマー、医学博士、カナダ王立内科医協会特別会員

マーガレット王女病院

オンタリオ癌学会

トロント (カナダ・オンタリオ州)

このプロジェクトは、FDA によって他の病気のために承認された薬を、未承認の抗骨髄腫活性があるかどうか評価するための検討を行うという、ユニークな研究方法をとっています。もし、有意な抗骨髄腫活性が証明されれば、それがどんな薬であれ、骨髄腫に対して使用する為の迅速承認を受ける事ができます。シマー博士と同僚達は既にフルベンダゾール (腸内寄生虫駆除のために使われる薬) が抗骨髄腫活性を持つことを発見しました。その研究チームは、臨床試験中に使用するバイオマーカーを同定する事で、骨髄腫に使用するフルベンダゾールの臨床開発を促進させ、同時に再発性や難治性の骨髄腫の患者さんを対象とした第 1 相臨床試験を開始する事を目的にしています。

2010年度ブライアン・D・ノビス若手研究助成金

「多発性骨髄腫に対する間葉系細胞治療」

シン・リー博士

骨髄腫研究治療協会

ウインスロップ・P・ロックフェラーがん研究所

アーカンソー医科大学

リトルロック（米国・アーカンソー州）

骨髄腫による骨病変は、骨髄間葉系幹細胞（MSC）の潜在的異常性質に加え、破骨細胞活性化因子と、骨芽細胞不活性化因子の産生増加によって起こっています。リー博士とその同僚らによる予備的な試験管内実験によれば、正常な骨髄から採取された間葉系幹細胞は直接破骨細胞生成を抑制し、骨芽細胞分化を活性化させることがわかりました。そしてこのことは、主役です破骨細胞や骨芽細胞との相互作用によって、間葉系幹細胞が骨リモデリングや、骨髄腫細胞の増殖に影響を与えることを示唆しています。これらの発見によって、骨髄腫の患者さんの間葉系幹細胞とは異なり、正常な間葉系幹細胞は、骨吸収を防ぎ、骨の形成を促進することによって、直接的にも間接的にも、骨髄腫を制御するのに役立っているという仮説の大枠をたてることに繋がったのです。この研究計画は破骨細胞や骨芽細胞への間葉系幹細胞の直接的な影響を明確にし、間葉系幹細胞が破骨細胞や、骨芽細胞の形成に影響する分子機構を解明しようというものです。このようなことがわかれば骨髄腫骨病変の治療への新しい取り組みになる可能性があります。

「多発性骨髄腫に於けるNK T細胞の特性と前臨床評価」（注1）

エリー・メニュー博士

ブリュッセル自由大学（VUB）

ブリュッセル市（ベルギー）

多発性骨髄腫を標的とするひとつの戦略は、腫瘍を攻撃目標とする、患者さん自身の免疫系を利用する事です。しかし、骨髄腫細胞は、免疫系をすり抜ける事ができます。そのため、免疫系を活性化し、抗骨髄腫活性を高める事の出来る新規薬剤が研究されています。この計画で、メニュー博士と同僚達は、ST33MM マウスモデルを用い、NKT（ナチュラルキラーT）細胞の新しい活性化物質の前臨床試験を行う予定です。彼等はまずこれらのマウスのNKT細胞の特徴を調べ、そして、ST33MM細胞と、CD1dを遺伝子導入したST33MM^{vt}細胞株に対するNKT細胞の作用を調べる予定です。さらに、彼等は、培養細胞と動物での実験でNKT細胞を活性化し骨髄腫の腫瘍量を減らす能力を調べ、新しい類似物質の薬効を比較する予定です。この研究は骨髄腫に於ける有望な免疫療法の確立に貢献するでしょう。

「レオリシン Reolysin：多発性骨髄腫に対するレオウイルスを用いた新規治療」（注2）

ステファン・ナウロキ博士

テキサス大学

健康科学センター

テキサス州サンアントニオ

プロテアソーム阻害剤ボルテゾミブ (ベルケイド®) は骨髄腫の治療の為に重要な新薬です。この成功を基に、より一層の効果を求めて、ボルテゾミブとの新しい組み合わせ治療の試験が行われています。レオウイルスは非病原性の、自然界に存在するウイルスで、がん細胞を好みがん細胞内で複製されますが正常組織では複製されないと報告されています。このような観察結果により、レオウイルスを用いた抗がん剤レオリシン®の開発が加速され、本剤の有用性は既に初期の前臨床研究や臨床研究で証明されています。しかし、レオリシンによる腫瘍細胞死誘導機序は不明なままです。骨髄腫細胞は多量の免疫グロブリンを産生するために非常に早い速度で蛋白質合成を行っています。そのため、このような骨髄腫細胞は、小胞体ストレスに過敏であると考えられています。ナウロキ博士と同僚達は、レオリシンが特異的に骨髄腫細胞中にウイルスが産生した物質を蓄積させ、小胞体ストレスによる細胞死を選択的に促進するという仮説を立てています。異常蛋白質の蓄積は、がん細胞死の引き金と成るので、異なった種類の蛋白質 (ユビキチン化及びウイルス由来蛋白質) の蓄積を同時に誘導することは有望な制癌戦略となる可能性があります。更に、骨髄腫細胞の蛋白質合成亢進 (正常細胞の低速での蛋白質合成と比較して) は、骨髄腫細胞を蛋白質毒性による細胞死に対し特異的に敏感にしている可能性があります。ナウロキ博士は、ボルテゾミブとレオリシンの併用療法の利点を評価し、この可能性を調べる予定です。この研究から得られる知見は、迅速に臨床試験に移され、骨髄腫治療に非常に大きな影響を与える可能性があります。

「骨髄微小環境と多発性骨髄腫化学療法最適化」

アリオスト・シルバ博士

H・リー・モヒット がん研究協会

タンパ (米国・フロリダ州)

骨髄腫に対する全身化学療法はしばしば初期では極めて効果がある一方、大量療法の後ですら治療抵抗性のある腫瘍部位は必ず微小残存病変として残っています。その化学療法に対する抵抗性の機序は、微小環境と細胞因子の両方を含み、それは例えば、(1) 中間遊離酸素ラジカルの欠乏による薬剤の効果の減弱を引き起こす骨髄局所の低酸素、(2) 腫瘍細胞と細胞外基質、骨髄間質細胞、及び内皮細胞との間の情報伝達による微小環境に起因する抵抗性、(3) 異物代謝、又は、DNA 修復経路の亢進による形質変異に基づく抵抗性などです。シルバ博士と同僚達は、これらの複雑なシステムを、数理モデルが生体試験や試験管試験と相互に作用するように組み合わせられた「統合的数理腫瘍学」という特徴ある研究方法を用いて調べる予定です。最終的に、この研究計画では、骨髄腫に於ける化学療法抵抗性の出現を支配する動力学を解明することにより、抵抗性の出現や進行を遅らせるための、このような動力学に理解に基づいた代替治療戦略を探求していく予定です。

「t(4,14)転座骨髄腫に於ける多発性骨髄腫 SET ドメイン蛋白質(MMSET)とエピジネティック制御」 (注3)

ビャチェスラフ ユルチェンコ博士
ロックフェラー大学
リンパ球シグナル伝達研究所
ニューヨーク (米国・ニューヨーク州)

IgH エンハンサー／プロモーターによるサイクリン D1、サイクリン D3、又は、c-maf などの遺伝子の過剰発現は、骨髄腫細胞の増殖を助長していると思われる。最近の研究結果により、骨髄腫の悪性化の進行に、ヒストンメチル基転移酵素である多発性骨髄腫 SET ドメイン蛋白質(MMSET)、の重要な役割が示唆されています。骨髄腫の全症例の約 15%で、t(4,14)転座によって MMSET 遺伝子は μ エンハンサーの影響を受ける様になり、その結果、健康な形質細胞と比べて、MMSET 蛋白質の発現増加が起こっています。どのようにして形質細胞中の MMSET の発現増加が、骨髄腫の発生や進展に使われているのかは、これまでのところ、判っていません。ユルチェンコ博士と同僚達は、MMSET が転写共役抑制因子及びヒストンメチル基転移酵素として働くのであれば、正常および腫瘍性形質細胞の発生プログラムは、この酵素によって調節されているという考えを提案しています。とりわけ、彼等は形質細胞での MMSET の脱制御が、骨髄腫の発生と進行をもたらしているという仮説を立てています。この研究計画の目標は、マウスにおいて正常な形質細胞の分化や腫瘍化に於ける MMSET 依存性遺伝子プログラムの役割を確立させる事です。この目標を達成する為に、本計画では正常および骨髄腫の形質細胞の発生に於ける MMSET の役割を明確にし、B細胞での MMSET により直接制御される遺伝子ネットワークを同定する事を目的としています。

2010 年国際骨髄腫財団堀之内朗記念研究助成

ガレクチンファミリー蛋白により調節される分子シグナルを標的とした新しい抗骨髄腫療法 (注4)

黒田純也博士
血液・腫瘍内科学部門
京都府立医科大学
京都、日本

骨髄腫細胞は、細胞内の分子異常によるばかりでなく、細胞外の骨髄コンポーネントの支持によっても、化学療法耐性の表現型を獲得するので、骨髄腫を発生させる、この2つの、異なるが相互に影響しあう異常な分子シグナルのネットワークを同時に標的とする、新しい薬剤の開発が必須です。この目的の為に、黒田博士と同僚達は、現在、骨髄間質細胞、サイトカイン及び細胞外マトリックスから構成される腫瘍微小環境モデルにおいて骨髄腫細胞の化学療法耐性の特異的な原因となっている分子シグナルの調節について研究しています。予備的なデータによれば、 β ガラクトシドに対する親和力を示す動物レクチンのファミリーであるガレクチンのいくつかのメンバー (ガレクチン3あるいはガレクチン9など) は、骨髄微

小環境内での骨髄腫細胞の生存、細胞傷害への耐性、細胞接着あるいは脱制御された細胞増殖に重要な役割を果たしていることが示唆されています。

注1. この助成金は、リー・グレイソンを記念して、マイケル・マッキーンによって資金提供されています。

注2. この助成金は、キャロル・クラインとナンシー・モーゼスによって、彼女達の年一回の午後の紅茶の行事を通じて資金提供されています。

注3. この助成金は、多発性骨髄腫ネットワークグループ、中央ニュージャージー多発性骨髄腫支援グループ、及び、北ニュージャージー多発性骨髄腫支援グループによって資金提供されています。

注4. この年一回の骨髄腫研究助成金は、国際骨髄腫財団日本支部によって、その創設者堀之内朗氏を記念して、2002年に設けられました。

注5. 出典：「Myeloma Today」FALL/WINTER 2009/2010, Volume 8, Number 1: Page7
http://myeloma.org/pdfs/MT801_b4.pdf

【日本の顧問医師のコメント】

多発性骨髄腫の病態の解明や骨髄腫細胞の薬剤耐性の克服および新しい治療法の開発を目的に多面的な方向から意欲的な研究が計画されており、今後の新規治療法の開発、治療成績の向上に大きな貢献が期待される。

翻訳者： 村上敏夫

監修者： 日本の顧問医師