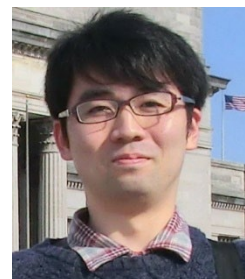


奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2023 年度【基礎】

受賞者氏名（所属先）：渡邊 達郎（佐賀大学 創薬科学共同研究講座）

受賞課題：造血器腫瘍における DNA メチル化異常の生物学的意義の解明
と新規 DNA 脱メチル化薬を用いた治療開発



【研究内容紹介】

DNA のメチル化は遺伝子発現の調節や染色体の安定性等に関与する重要なエピゲノム修飾の一つです。がん細胞では、DNA のメチル化異常がしばしば観察され、治療標的として注目されております。実際に、DNA 脱メチル化活性を有する化合物（DNA 脱メチル化薬）としてアザシチジンやデシタピンが一部の造血器腫瘍の治療に使用されております。私共の研究グループでは、DNA のメチル化異常がどのようにがん細胞の生存・増殖に寄与するのかを明らかにするとともに、経口投与を可能とする新しい DNA 脱メチル化薬を開発することを目的に、大原薬品工業株式会社、国立がん研究センター研究所 牛島 俊和 先生（現 星薬科大学）と共同して研究を進めております。

成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)は、HTLV-1 ウイルス感染に起因する予後不良の T 細胞性腫瘍です。感染から、数十年の潜伏期間に感染細胞はゲノム異常やエピゲノム異常を蓄積し、クローン性の増殖能を獲得することで、ATL の発症、病態の進展に繋がることが指摘されております。私共は、ATL を発症していない HTLV-1 感染者 (HTLV-1 キャリア) や ATL 患者から HTLV-1 に感染した細胞(ATL 細胞)と感染していない正常 T 細胞を分離し、網羅的な DNA メチル化解析を実施し、ATL の発症、病態の進展にともない、特徴的な DNA メチル化亢進異常領域が形成されることを見出しました。さらに、経口投与可能なデシタピンプロドラッグとして開発した OR-2100 が DNA の脱メチル化を伴い、ATL 細胞の増殖を抑制することを確認いたしました (*Blood* 136: 871-884, 2020)。また、OR-2100 を含む、DNA 脱メチル化薬の薬剤耐性株を樹立し、DNA 脱メチル化薬の耐性化の一因として、ピリミジンヌクレオチド代謝に関わる酵素の不活化を明らかにいたしました (*Int J Cancer* 150: 1184-1197, 2022)。ATL 細胞ではヒストン H3K27 のトリメチル化も異常に亢進しており、その触媒酵素である EZH に対する分子標的薬が昨年、国内で承認されております。私共は最近、OR-2100 と EZH 阻害剤の併用が、腫瘍抑制因子 DUSP5 の誘導を介して、相乗的に抗 ATL 効果を高めることを明らかにしております (*Blood Adv* 7: 1545-1559, 2023)。

その他の造血器腫瘍として、骨髄異形成症候群 (*Mol Cancer Ther* 20: 1412-1421, 2021)、急性骨髄性白血病 (*Cancer Res Commun* 3: 297-308, 2023) や慢性骨髄性白血病 (*Cancer Lett* 526: 273-283, 2022) に対して OR-2100 が単剤、あるいはその他の分子標的薬と併用して優れた抗腫瘍効果を発揮することを明らかにしております。これらの結果をもとに、2022 年から MDS において OR-2100 の臨床第 I 相試験を開始しております。

ATL発がんにおけるDNAメチル化異常

