

# 【基盤研究(S)】 大区分 I

## 研究課題名 白血病難治性の分子機構解明と新規治療法の開発



九州大学・大学院医学研究院・教授  
まえだ たかひろ  
前田 高宏

研究課題番号： 20H05699 研究者番号：00791972

キーワード： 急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術

### 【研究の背景・目的】

成人急性白血病の治療成績は、化学療法、分子標的療法、造血幹細胞移植法の進歩にも関わらず、長期生存率は40%に満たず、新規治療法の開発が急務である。近年の白血病ゲノム解析により、白血病難治性の背景には、細胞および個体レベルでの遺伝子異常があることが明らかとなった。

細胞レベルでの難治性を規定する遺伝子異常として、急性骨髄性白血病 (AML: acute myeloid leukemia) においては、TP53 遺伝子の機能欠失型変異が代表的である。一方、個体レベルでの難治性を規定する要因として、患者個体内での白血病クローンの多様性が挙げられる。遺伝子異常のプロファイルが異なる多種のクローンが個体内に存在することで、治療抵抗性クローンの出現頻度が高まると考えられる。従って、細胞、個体両レベルにおける白血病難治性を克服するためには、各クローンの遺伝子背景に則した薬剤選択、多種のクローンをもれなく駆逐するための、薬剤併用療法のデザインが必要である。

本研究の目的は、CRISPR/Cas9 遺伝子改変技術を用いたスクリーニング法を用いて、白血病難治性の分子メカニズムを解明し、新規治療標的、併用療法の開発に向けた知見を創出することである。

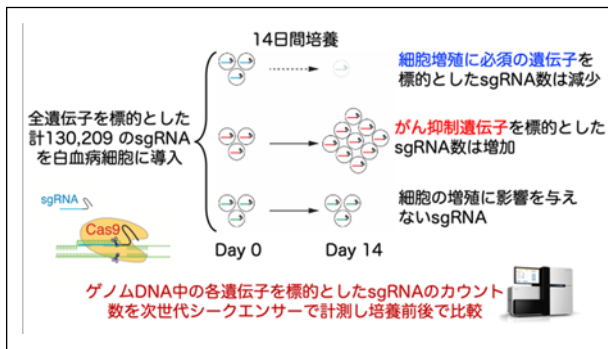


図1 CRISPR/Cas9 スクリーニング

### 【研究の方法】

特定の遺伝子変異をもつ白血病細胞に特異的な治療標的分子、薬剤耐性因子を網羅的に同定することは、ごく最近まで不可能であったが、CRISPR/Cas9 遺伝子編集技術を応用することで、白血病細胞の生存に関連した遺伝子の合成致死関係、薬剤耐性遺伝子、薬剤併用療法の標的遺伝子を網羅的、かつ機能的に同定することが可能になった (図1)。本研究では、白血病難治性を規定する遺伝子異常を有する白血病

細胞株を用い、各種の白血病治療薬存在下・非存在下で、タンパクをコードする全遺伝子を標的に、CRISPR/Cas9 スクリーニングを行い、新規治療標的、併用療法の候補分子を同定するとともに、難治性の分子メカニズムを解明する。さらに、同定した分子を治療標的とする dTAG 化合物を用いたデグロンによる標的タンパク分解システムを利用し、新規治療法開発に向けた proof of concept (POC) 創出する (図2)。

### 【期待される成果と意義】

本研究により、難治性白血病に対する新規治療標的の同定、薬剤併用療法法の開発、白血病細胞の増殖、生存、薬剤耐性獲得に関わる分子機構の解明につながる事が期待される。さらに、固形がんを含めた、がん治療全般に応用可能な知見が得られる可能性がある。

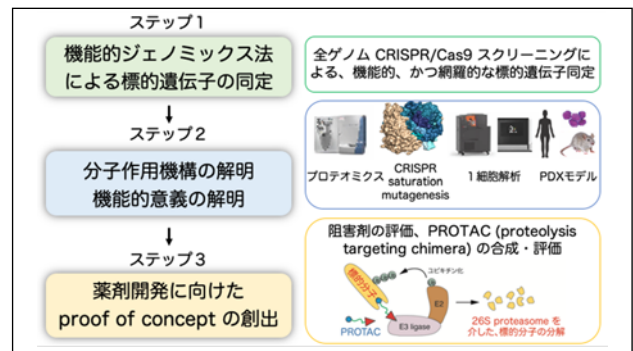


図2 研究の概要

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Masuda T et al. Transcription factors LRF and BCL11A independently repress expression of fetal hemoglobin. *Science*. 2016 Jan 15;351(6270):285-9.
- ・ Yamauchi T et al. Genome-wide CRISPR-Cas9 screen identifies leukemia-specific dependence on a pre-mRNA metabolic pathway regulated by DCPS enzyme. *Cancer Cell*. 2018 Mar 12;33(3):386-400.

### 【研究期間と研究経費】

令和2年度～6年度 151,300 千円

### 【ホームページ等】

[https://www.lab.med.kyushu-u.ac.jp/precision/t\\_maeda@cancer.med.kyushu-u.ac.jp](https://www.lab.med.kyushu-u.ac.jp/precision/t_maeda@cancer.med.kyushu-u.ac.jp)