

ヒストン脱アセチル化阻害剤による骨髄腫治療

富山大学 血液内科 特命助教 菊地尚平

Bortezomib や Lenalidomide などの新規治療薬の臨床応用により治療成績が大幅に向上した多発性骨髄腫 (MM) だが、耐性や再発により未だ根治が困難である。ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の異常発現が、epigenetic gene modification を介して腫瘍の発症と進展に関与することから、HDAC 阻害剤が epigenetic drug として、MM を含む悪性腫瘍に対して、広く研究され、臨床応用されている。国際共同第 3 相臨床試験 PANORAMA-1 試験において、非選択的 HDAC 阻害剤 Panobinostat は、Bortezomib および Dexamethazone (BD) 併用下で、プラセボ+BD 群と比較し、有意に Progression free survival を延長させたが、非選択的 HDAC 阻害剤においては、重篤な下痢、血小板減少などの有害事象が問題視されている。治療効果を維持しかつ有害事象を軽減しようとする手段として、class 選択的あるいは isoform 選択的な HDAC 阻害剤の開発、研究が期待されている。

HDAC は、Class I (HDAC1,2,3,8) , Class II (HDAC4,5,6,7,9,10) , Class III (Sirt 1-7) および Class IV (HDAC11) に分類され、Class II はさらに Class II a (HDAC4,5,7,9) および II b (HDAC6,10) に細分化される。HDAC は、ヒストン以外にも、2000 近くの Protein が Substrate してすでに同定されている。ヒストン蛋白に関与する HDAC は Class I のみであり、HDAC は、ヒストン以外の蛋白に対する機能が注目されている。

Class II a HDAC は、核および細胞質をシャトルし、主に転写調節因子活性に関与するが、我々は、HDAC Class II a に属する HDAC4 が ER stress 下で誘導される転写調節因子 activating transcription factor 4 (ATF4) を阻害して、アポトーシスを抑制していることに着目し、HDAC4 阻害が、ATF4 および ATF4 下流のアポトーシス促進転写調節因子 C/EBP homologous protein (CHOP) の発現増強を介して、ER ストレス関連アポトーシスを誘導することを報告した。MM に対して臨床応用されているプロテアソームインヒビター Carfilzomib 誘導下の ER ストレス環境下において、選択的 HDAC class II a 阻害剤 TMP269 が、ER ストレス関連アポトーシスを誘導して、強力な抗腫瘍効果をもたらすことを報告し、Class II a HDACs が化学療法有望なターゲットとなりうることを腫瘍領域で初めて報告した。

【経歴】

- 2001年 札幌医科大学医学部 卒業
2001年 湘南鎌倉総合病院 臨床研修医
2003年 札幌医科大学医学部内科学第四講座 医員
2004年 日鋼記念病院 内科
2006年 王子総合病院 消化器内科
2007年 伊達赤十字病院 内科
2008年 札幌医科大学医学部内科学第四講座 医員
2009年 北海道がんセンター 消化器内科 医員
2010年 札幌医科大学医学部内科学第四講座 医員
2011年 札幌清田病院 内科
2012年 札幌医科大学大学院医学研究科 修了
2012年 札幌医科大学医学部内科学第四講座 助教 兼 長万部町立病院 内科
2013年 Dana-Farber Cancer Institute/Harvard Medical School(USA) Research Fellow
2015年 札幌医科大学医学部腫瘍内科学講座 血液内科学 助教
2020年 富山大学附属病院血液内科 特命助教

【専門医】

- 日本血液学会 専門医・指導医
日本内科学会 総合内科専門医
日本臨床腫瘍学会 がん薬物療法専門医・指導医・協議員
日本消化器病学会 専門医