

# 慢性骨髄性白血病の新規治療戦略 ～imatinib 耐性を克服する SIRT1 阻害剤～

千葉大学大学院医学薬学府 4年博士課程3年 青山和正

## Activation of stress response gene *SIRT1* by BCR-ABL Promotes leukemogenesis

Hongfeng Yuan, Zhiqiang Wang, Ling Li, Hao Zhang, Hardik Modi, David Horne, Ravi Bhatia, and WenYong Chen  
*Blood*, **119**, 1904-1914 (2012)

慢性骨髄性白血病 (CML) は、染色体転座 (9;22) により生じるフィラデルフィア染色体にコードされる融合タンパク質 Bcr-Abl チロシンキナーゼの発現が原因とされている。Bcr-Abl は、過剰な増殖シグナルを誘導し、がん化を誘導する。Bcr-Abl 阻害剤イマチニブが、治療薬として優れた成績をあげているが、一方で問題も抱えている。例えば、CML 細胞のうち未分化な幹細胞、前駆細胞に対しては効果が弱く、細胞増殖は抑制するものの、細胞死はほとんど誘導できない。imatinib 投与で残存した未分化な CML 細胞が分化し、再発につながる。今回紹介する論文は、CML 前駆細胞において、Bcr-Abl が脱アセチル化酵素 SIRT1 の転写を活性化するという新規 CML 生存シグナルを見出し、SIRT1 阻害剤が imatinib 耐性を減少させることを示したものである。以下に主要なデータを紹介する。

まず筆者らは、患者から採取した CML CD34 陽性前駆細胞における SIRT1 の発現量を調べた。正常な CD34 陽性前駆細胞に比べ、SIRT1 の発現が著しく亢進していた。また、正常な CD34 陽性細胞に Bcr-Abl を導入すると、SIRT1 の発現が亢進した。CML 細胞株 KCL-22 と K562 への imatinib 処理は、Bcr-Abl の活性をほぼ完全に阻害し、SIRT1 の発現量を部分的に減少させた。Bcr-Abl のノックダウンは、imatinib 処理以上に SIRT1 の発現量を減少させた。以上から、CML 細胞において Bcr-Abl は SIRT1 の発現を亢進させていることが示唆された。また、imatinib 処理とノックダウンの結果の比較から、その経路には、imatinib で阻害できない Bcr-Abl のキナーゼ活性に非依存的な経路が存在することが示唆された。

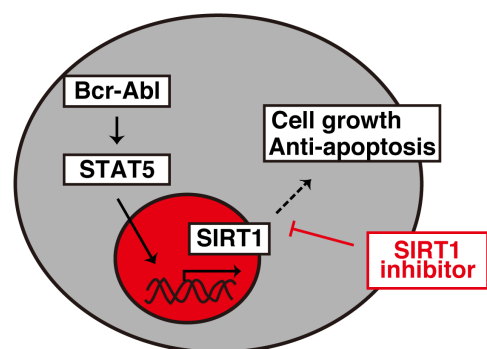
次に筆者らは、Bcr-Abl による SIRT1 発現亢進は転写を介していると考え、luciferase assay を用いて検証した。CML の細胞株 K562 における SIRT1 プロモーター活性は、imatinib 処理、転写因子 STAT5 のノックダウンによって部分的に減少した。STAT5 のノックダウンは、SIRT1 のタンパク質量も減少させた。このことから、Bcr-Abl が STAT5 を介して、SIRT1 の転写を亢進させていることが示唆された。

続いて、SIRT1 が CML 細胞に与える影響を調べた。SIRT1 阻害剤処理は、CML 細胞株 KCL-22、K562 の増殖を抑制し、アポトーシスも誘導した。imatinib と併用したところ、imatinib による増殖抑制、アポトーシス誘導を増強した。SIRT1 ノックダウンも、増殖を抑制し、アポトーシスを誘導した。Bcr-Abl が導入された CD34 陽性

細胞においても、SIRT1 ノックダウンは、同様な結果をもたらした。これらの結果から、SIRT1 は CML 細胞の生存に寄与することが示唆された。このとき、SIRT1 の基質である p53、FOXO1、Ku70 のアセチル化が亢進しており、Ku70 のノックダウンは、KCL-22 のアポトーシスを誘導し、imatinib に対する感受性を高めた。よって、これらの分子が、SIRT1 の下流で機能していることが考えられた。

最後に、CML モデルマウスを用いて CML における SIRT1 の機能を調べた。SIRT1 ノックアウトまたは野生型マウスから得た骨髓細胞に Bcr-Abl を導入し、マウスに移植して、CML モデルマウスを作成した。SIRT1 ノックアウト細胞を移植されたマウスは、野生型を移植されたマウスに比べ、生存率が高く、白血球数が少なかった。imatinib 投与による生存率の上昇は、前者の方が後者よりも大きかった。また、SIRT1 阻害剤投与は、CML モデルマウスの生存率を高めた。さらに、Bcr-Abl による SIRT1 発現亢進は、lineage 陰性かつ CD150 陽性細胞で選択的に見られた。これらの結果から、未分化な CML 細胞における SIRT1 抑制は、CML の症状を改善させる事が示唆された。

以上から、CML 前駆細胞において、Bcr-Abl が STAT5 を介して SIRT1 の転写を亢進させること、SIRT1 が Bcr-Abl により活性化される新規の生存経路であることが示された。これにより、SIRT1 が、imatinib 耐性を克服する CML の新規治療ターゲットになる可能性が見出された。しかし、CML と SIRT1 の関係について未知な点が多くある。一つは、CML における SIRT1 の基質分子が決まっていないことである。確かに、筆者らは、p53、FOXO1、Ku70 などを挙げているが、他の基質は存在しないのだろうか？特に、SIRT1 はヒストン脱アセチル化酵素としても有名である。ヒストン修飾は転写をコントロールし細胞の運命に大きく影響を与える。しかも我々は、癌原遺伝子産物 c-Abl チロシンキナーゼによって、ヒストン脱アセチル化が誘導されることを報告しており (Aoyama et al., *Exp. Cell Res.*, 317: 2874-2903, 2011)、Bcr-Abl の下流に位置する SIRT1 がヒストン脱アセチル化活性を介して CML にどのような影響を与えるのか大変興味深い。もう一つは、SIRT1 発現亢進において、Bcr-Abl の活性に依存しない、つまり imatinib で阻害できない経路の存在が示唆されたが、その経路とはどのようなものだろうか？imatinib 耐性機構を考える上で、非常に重要な経路であるように思われる。STAT5 ノックダウンが、SIRT1 発現を大きく抑制していることから、STAT5 には依存しているのかもしれない。今後、CML における SIRT1 の研究が進み、imatinib 耐性を克服する新規治療法が確立することを期待したい。



図：慢性骨髄性白血病前駆細胞における Bcr-Abl による SIRT1 の活性化  
Bcr-Abl は STAT5 を介して SIRT1 の転写を亢進させる。SIRT1 は、細胞増殖、抗アポトーシスに寄与する。SIRT1 阻害剤により、これらの機能が抑制され、imatinib 感受性が高くなる。以上から SIRT1 阻害剤が、imatinib 耐性を克服する慢性骨髄性白血病治療薬になる可能性が示唆された。