

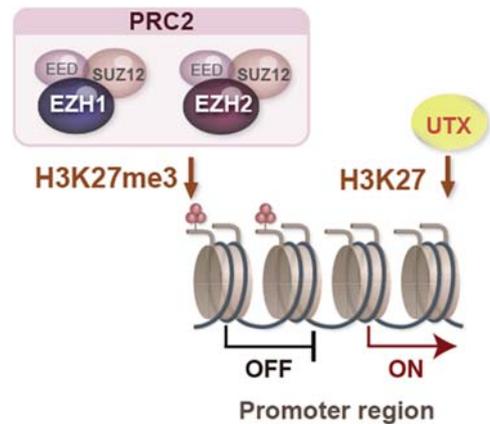
**研究助成 2017 –がん領域–**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	千葉大学医学部附属病院 輸血・細胞療法部
<b>氏 名</b>	三村 尚也
<b>研究テーマ</b>	骨髄腫モデルマウスを用いた新規エピジェネティック治療の開発

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

形質細胞の悪性腫瘍である多発性骨髄腫はモノクローナル抗体（M 蛋白）を産生し、骨病変など多彩な症状を呈する難治性悪性腫瘍であり、新たなアプローチを介した治療法が開発が待たれている。

ポリコム群複合体 PRC2 の構成因子 EZH2 とそのホモログである EZH1 はヒストン H3 リジン 27 番のトリメチル化（H3K27）のメチル化転移酵素であり、標的遺伝子の転写抑制に機能する。多発性骨髄腫においては、PRC2 の構成因子である EZH2、EED、SUZ12 遺伝子がいずれも高発現しており、H3K27me3 の脱メチル化酵素 UTX の不活性型変異が 10% 以下の症例に認められる（右図、PRC2 と UTX の模式図）。



申請者らは胚中心 B 細胞特異的に活性化する Cre マウスを用いて UTX のコンディショナルノックアウトマウスを作製し、更に多発性骨髄腫の約 50% に認められる Ras 経路の変異の一つである

BRAF 変異を有するマウスとのコンパウンドマウスを作製したところ、一定数のマウスの骨髄、リンパ節・脾臓において形質細胞の増生が認められた。この表現型は形質細胞性腫瘍の多発性骨髄腫や形質芽細胞性リンパ腫に相当すると考えられるが、これまでに多発性骨髄腫のモデルマウスは報告がほとんどなく、極めて有用な発見である。本研究ではこのマウスを詳細に解析し、UTX の形質細胞腫瘍の発症に関わるエピゲノム異常の詳細を検討する。更にこのモデルマウスを用いて新規エピジェネティック治療の治療効果を同定し、いまだ治癒の難しい多発性骨髄腫に対する新たな治療戦略の基盤構築を行うことを目的とした。

腫瘍形質細胞の網羅的遺伝子解析として、RNA シークエンスと H3K27me3 の ChIP シークエンスを行った。Gene set enrichment analysis を行うと、Myc の標的遺伝子群が enrich しており、腫瘍発症に Myc シグナルが関与している可能性が示唆された。一方で H3K27me3 の ChIP シークエンスでは今のところ有意な結果は得られず、H3K27me3 とは別の制御機構も考えられ、現在検討中である。また我々は、形質細胞腫瘍を発症したマウスの腹水由来腫瘍細胞を、放射線照射した NOG マウスに移植したところ、腫瘍細胞が生着することを確認した。移植された細胞は更に次のレシピエントマウスへも移植可能であり、また連続移植によりレシピエントマウスがより早期に死亡することが判明した。この連続移植マウスを in vivo の治療モデルとして使用できるか検討中である。一方で腫瘍マウスの腹水から形質細胞腫瘍の細胞株を樹立し、in vitro において EZH2 単独阻害剤の GSK126 と EZH2/1 共阻害剤の UNC1999 を投与すると、共阻害剤 UNC1999 の方が治療効果が高いことが判明した。このことは EZH1 阻害が Utx 欠損腫瘍細胞により効果的であることを示唆している。更にプロテアソーム阻害剤ボルテゾミブと UNC1999 あるいは GSK126 の併用治療を行うと、UNC1999 との併用が相乗効果を示すことも明らかとなった。

本研究を更に発展させ、UTX 欠損による形質細胞腫瘍の発症機構とその最適な治療戦略を構築することで、この難治性腫瘍の制御さらには発症予防につなげていきたいと考えている。

**研究助成 2017 –がん領域–**  
**研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>**

<b>所</b>	<b>属</b>	千葉大学医学部附属病院 輸血・細胞療法部
<b>氏</b>	<b>名</b>	三村 尚也

<b>1. 論文発表実績（多発性骨髄腫と POEMS 症候群の基礎研究に関するもののみ抜粋）</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。</li> <li>・ 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。</li> <li>・ 国内外雑誌を問わない。</li> <li>・ 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のabstract は含めない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>
1	<p>Rizk M, Rizq O, Oshima M, Nakajima-Takagi Y, Koide S, Saraya A, Isshiki Y, Chiba T, Yamazaki S, Ma A, Jin J, Iwama A, <u>Mimura N</u>.</p> <p>Akt inhibition synergizes with polycomb repressive complex 2 inhibition in the treatment of multiple myeloma.</p> <p>Cancer Sci. 2019 Dec;110(12):3695-3707. 査読あり</p>
2	<p>Nagao Y, <u>Mimura N</u>, Takeda J, Yoshida K, Shiozawa Y, Oshima M, Aoyama K, Saraya A, Koide S, Rizq O, Hasegawa Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Nishijima D, Isshiki Y, Kayamori K, Kawajiri-Manako C, Oshima-Hasegawa N, Tsukamoto S, Mitsukawa S, Takeda Y, Ohwada C, Takeuchi M, Iseki T, Misawa S, Miyano S, Ohara O, Yokote K, Sakaida E, Kuwabara S, Sanada M, Iwama A, Ogawa S, Nakaseko C.</p> <p>Genetic and transcriptional landscape of plasma cells in POEMS syndrome.</p> <p>Leukemia. 2019 Jul;33(7):1723-1735. 査読あり</p>
3	<p>Kawajiri-Manako C, <u>Mimura N</u>, Fukuyo M, Namba H, Rahmutulla B, Nagao Y, Togasaki E, Shimizu R, Oshima-Hasegawa N, Tsukamoto S, Mitsukawa S, Takeda Y, Ohwada C, Takeuchi M, Iseki T, Misawa S, Yokote K, Tsuiji M, Kuwabara S, Sakaida E, Kaneda A, Nakaseko C.</p> <p>Clonal immunoglobulin λ light-chain gene rearrangements detected by next generation sequencing in POEMS syndrome.</p> <p>Am J Hematol. 2018 Sep;93(9):1161-1168. 査読あり</p>

2. 学会発表実績（本研究内容の発表のみ抜粋）		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019年9月 米国ボストン	17 <sup>th</sup> International Myeloma Workshop Ola Rizq, <u>Naoya Mimura</u> , Motohiko Oshima, Shuji Momose, Yaeko Nakajima-Takagi, Kazumasa Aoyama, Atsunori Saraya, Tohru Iseki, Emiko Sakaida, Chiaki Nakaseko, Yutaka Okuno, Hiroaki Honda, Jun-ichi Tamaru, Yu-Tzu Tai, Kenneth C. Anderson, Atsushi Iwama Cooperative impact of Utx loss and Braf V600E mutation induces myeloma in mice
2	2018年12月 米国サンディエゴ	60th ASH Annual meeting and Exposition Ola Rizq, <u>Naoya Mimura</u> , Motohiko Oshima, Shuji Momose, Yaeko Nakajima-Takagi, Kazumasa Aoyama, Atsunori Saraya, Tohru Iseki, Emiko Sakaida, Chiaki Nakaseko, Yutaka Okuno, Hiroaki Honda, Jun-ichi Tamaru and Atsushi Iwama Utx Insufficiency Cooperates with Braf V600E in the Induction of Myeloma in Mice
3	2018年10月 大阪市	第80回日本血液学会学術集会 Ola Rizq, <u>Naoya Mimura</u> , Motohiko Oshima, Shuji Momose, Yaeko Nakajima-Takagi, Kazumasa Aoyama, Atsunori Saraya, Tohru Iseki, Emiko Sakaida, Chiaki Nakaseko, Yutaka Okuno, Hiroaki Honda, Jun-ichi Tamaru, and Atsushi Iwama. Loss of Utx with Braf V600E induces mature B-cell tumorigenesis in a conditional mouse model.
4	2018年7月 京都市	The 9 <sup>th</sup> JSH international symposium 2018 in Kyoto Ola Rizq, <u>Naoya Mimura</u> , Motohiko Oshima, Syuji Momose, Yaeko Nakajima-Takagi, Kazumasa Aoyama, Atsunori Saraya, Tohru Iseki, Emiko Sakaida, Chiaki Nakaseko, Yutaka Okuno, Hiroaki Honda, Jun-ichi Tamaru, and Atsushi Iwama. Loss of Utx Cooperates with Braf V600E Mutation to Induce Post-Germinal Center B-cell Disorders in Mice.
5	2018年5月 千葉市	第43回日本骨髄腫学会学術集会 リズク オラ, <u>三村尚也</u> , 井関徹, 堺田恵美子, 中世古知昭, 岩間厚志. 新規骨髄腫マウスモデルの作成.

### 3. 投稿、発表予定

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	本研究について投稿 準備中	未定