

2016 年度 日本骨髄腫学会奨励賞 研究成果報告書

氏名	河野 和
所属施設名	熊本大学病院 血液内科
研究課題名	AMPD1 を標的とした多発性骨髄腫の診断と治療
研究期間	2016 年 4 月 1 日 ～2025 年 4 月 30 日
研究成果報告	1) 論文をもって研究成果報告とする場合には以下にチェックの上、論文を添えて提出してください。 ☐ 研究結果の主な内容が含まれ、本助成を受けている事が明記された論文があるため、研究成果報告を論文に代え提出いたします。 2) 論文がない場合には以下に報告内容を記載してください。 骨髄腫細胞の細胞生物学的多様性や治療に伴うクローン選択のため、骨髄腫の治療は依然として非常に困難であり、病態解明と治療標的探索が必要となっている。 我々は従来、骨格筋のみに発現するとされていた AMPD1 (adenosine monophosphate deaminase 1) という分子が骨髄腫細胞に特異的に発現していることを RT-PCR 法、western blot 法、免疫組織化学といった複数の方法で見出した。さらに、骨髄腫細胞株において sh-RNA 法で AMPD1 をノックダウンすると細胞増殖抑制と細胞死を誘導することを明らかにした。また、AMPD1 阻害剤である Compound-3 は骨髄腫細胞株と患者由来骨髄腫細胞に細胞死を誘導する一方で、末梢血単核球や骨髄 CD138 陰性細胞への影響はほとんど認められず、AMPD1 阻害は有害事象が少ない多発性骨髄腫特異的な治療へと発展する可能性が示唆された。AMPD1 も骨髄腫細胞における生物学的意義を検証するため、AMPD1 と共発現する遺伝子を解析した結果、低酸素関連経路の関与が示唆された。骨髄腫細胞株を低酸素環境下で培養すると AMPD1 発現は著明に上昇し、Compound-3 は低酸素環境下でより抗腫瘍効果を発揮したため、AMPD1 は骨髄をはじめとした低酸素環境での骨髄腫細胞生存機構に重要であることが示唆された。AMPD1 はプリン代謝に関連する分子であるため、Compound-3 処理下の骨髄腫細胞株のメタボローム解析を行ったところ腫瘍細胞のエネルギー代謝にとって重要な解糖系経路が著名に抑制されていることを見出した。AMPD1 阻害は従来の多発性骨髄腫治療戦略とは全く異なる標的と作用機序を有しており、本研究が多発性骨髄腫に対する新たな治療選択肢につながるものと期待される。 現在、本研究結果は英文学術誌に投稿中である。本研究に援助いただいた日本骨髄腫学会には深謝申し上げます。 上記研究結果は以下の各種学会にて発表を行った。 第 81 回日本血液学会学術集会 AMPD1, a plasma cell specific purine metabolic molecule, is a novel therapeutic target for myeloma. Yawara Kawano, Takayuki Sasano, Yuki Inada, Nao Nishimura, Saki Kushima, Hiroyuki Hata, Masao Matsuoka.

※提出時のファイル形式は A4 サイズ PDF データとすること

	第 61 回米国血液学会学術集会 Targeting the plasma cell specific purine metabolic enzyme, AMPD1, induces multiple myeloma cell death accompanying NAD depletion. Yawara Kawano, Takayuki Sasano, Saki Kushima, Yuki Inada, Nao Nishimura, Hiroyuki Hata, Masao Matsuoka.
	第 48 回日本骨髓腫学会学術集会 AMPD1 inhibition induces metabolic changes and anti-tumor activity in multiple myeloma cells Yawara Kawano, Yuki Inada, Takayuki Sasano, Saki Kushima, Nao Nishimura, Hiroyuki Hata, Masao Matsuoka