

2021 年度 日本骨髄腫学会奨励賞 研究成果報告書

氏名	水谷信介
所属施設名	京都府立医科大学
研究課題名	PDPK1-RSK2 シグナル恒常的活性化新規多発性骨髄腫疾患モデル細胞を用いた病態形成メカニズムの解明
研究期間	2021 年 4 月 1 日 ～2025 年 3 月 31 日
研究成果報告	<p>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。</p> <p style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> 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。</p> <p>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。</p> <p>多発性骨髄腫 (Multiple myeloma; MM) は、高頻度造血器腫瘍であるが、難治症例の克服が、いまだ重要課題として残されている。MM の疾患克服には、①症例間の分子生物学的異常の多様性・不均一性、②染色体・遺伝子不安定性に基づくクローン性進化に伴う治療抵抗性獲得、③腫瘍免疫監視機構の破綻、の 3 因子の克服戦略の開発が求められる。研究代表者らは MM における①PDPK1-RSK2 シグナルの恒常的活性化の病型横断的・普遍的な病態形成への関与、② activation-induced cytidine deaminase (AID)、BUB1 過剰発現などによる染色体・遺伝子不安定性獲得によるクローン性進化、③骨髄由来抑制系細胞誘導機序、等を明らかにしてきた。しかし、一部の症例に認める高度治療抵抗性獲得病態を司る付加的分子異常の解明と克服には、上記①-③を基盤とした更なる研究が必要である。本研究ではヒト正常 B 細胞由来不死化細胞株に PDPK1-RSK2 シグナル恒常的活性化を誘導した「MM 疾患横断的・普遍的モデル細胞」を作成し、これに対してヒト全ゲノム CRISPR/Cas9 遺伝子ノックアウト・ヒト全ゲノム CRISPR/dCas9 遺伝子発現活性化による網羅的スクリーニングを行い、高度造腫瘍性、細胞死刺激抵抗性獲得、染色体・遺伝子不安定性、抗腫瘍細胞免疫回避機構を誘導する分子異常の同定を目指した。さらに患者細胞の解析によって、その臨床的意義について明らかにする。これら基礎・臨床両面からのアプローチにより、高度難治 MM の克服戦略開発のための基盤知見を確立することを目的とした。ヒト正常 B 細胞由来の不死化細胞株に恒常的 PDPK1-RSK2 情動的活性化を誘導した「MM の病型横断的・普遍的モデル細胞」の樹立するために、複数の不死化ヒト正常 B 細胞株に野生型 PDPK1 遺伝子、もしくは N 末端キナーゼ恒常的活性化 RSK2 遺伝子を、まずは電気穿孔法を用いて遺伝子導入し、PDPK1/RSK2 シグナルが恒常的に活性化した MM の病型横断的・普遍的モデル細胞を樹立することを試み、複数の細胞を得ることができた。次に計画していた CRISPR/Cas9、もしくは CRISPR/dCas9 スクリーニングを行うための Cas9、dCas9 の恒常的発現細胞株の樹立に関してはまずは Cas9 恒常的発現細胞株の樹立を行い、引き続きヒト全ゲノム CRISPR/Cas9 遺伝子ノックアウトスクリーニングによる高度病態悪化責任分子の同定された有力な病態悪化促進遺伝子候補を選択し、個別の gRNA ベクターを作成し導入し、細胞周期や細胞増殖、治療薬抵抗性、免疫</p>

※提出時のファイル形式は A4 サイズ PDF データとすること

学的攻撃への効果を評価する予定であったが作成が困難であり、研究の遂行が困難となった。一方で PDPK1 の下流のエフェクターシグナル伝達分子である RSK2 および AKT の普遍的かつ重要な役割を我々は特定しており、これに基づいて、類似する別プロジェクトである RSK2、AKT、および S6K を含む RSK に対するトリプル阻害剤である TAS0612 の抗骨髄腫効果を検討し、TAS0612 の細胞遺伝学的/遺伝学的プロファイルに関係なく、MM の新しい強力な治療戦略候補となり得ることを示した。

Okamoto H, Mizutani S, Tsukamoto T, Katsuragawa-Taminishi Y, Kawaji-Kanayama Y, Mizuhara K, Muramatsu A, Isa R, Fujino T, Shimura Y, Ichikawa K, Kuroda J. Robust anti-myeloma effect of TAS0612, an RSK/AKT/S6K inhibitor, with venetoclax regardless of cytogenetic abnormalities *Leukemia*. 2025 Jan;39(1):211-221.