

ポリコム遺伝子EZH2の酵素活性非依存的白血病活性の理解と白血病治療法の開発



【日本側】

・研究開発代表者：
岩間 厚志
(東京大学、医科学研究所、教授)

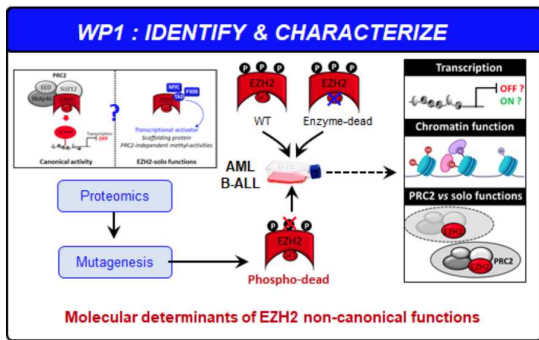


【フランス側】

・相手国研究開発代表者：
Estelle Duprez
(フランス国立科学研究センター DR1)

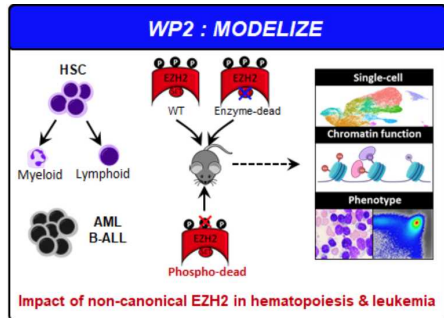
【目的】
EZH2の酵素活性非依存的白血病活性を標的とした治療法開発

【研究内容1】



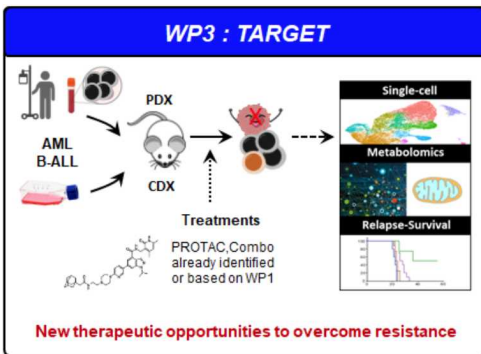
EZH2の白血病における non-canonical活性に関わるリン酸化部位を同定し、その変異体を作成する。EZH2 phospho-dead変異体の造血や白血病に対する機能をマウスモデルを用いて解析する。

【期待される成果1】



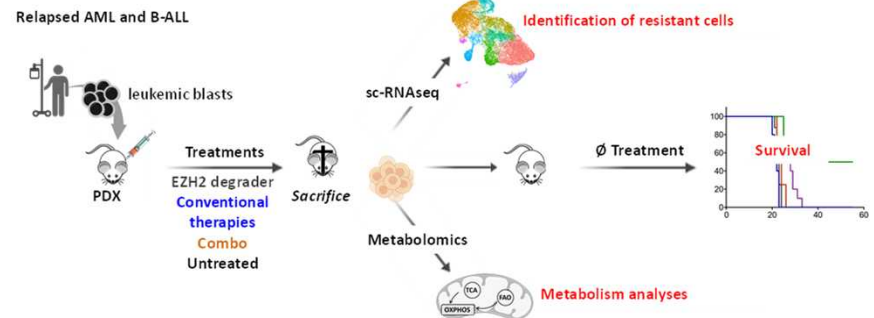
EZH2 のヒストンメチル基転移酵素活性に依存しないnon-canonicalな機能が白血病の発症にどのように関与するのかを明らかにすることにより、白血病の形質転換プロセスおよび治療反応性への理解を深めることが可能となります。

【研究内容2】



EZH2のリン酸化が白血病の治療抵抗性や再発に関与するかについて検証し、その機序を介在する分子を同定する。また、EZH2蛋白分解誘導剤を用いた治療の有効性について白血病モデルを用いて検証する。

【期待される成果2】



従来の治療法に対する抵抗性が問題となっている白血病に対するEZH2 PROTACの有効性を前臨床で評価することを通して、EZH2を標的とする新しい治療戦略の開発に関する重要な知見が得られることが期待されます。

Understanding EZH2 activities in leukemia, a potential therapeutic strategy



【Japan-side】

▪ Principal Investigator :
Atsushi Iwama
(The Institute of Medical Science,
The University of Tokyo, Professor)



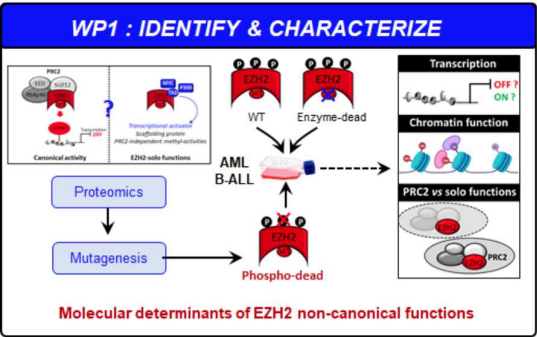
【France-side】

▪ Counterpart Principal investigator :
Estelle Duprez
(Centre national de la recherche
scientifique, DR1)

【Objective】

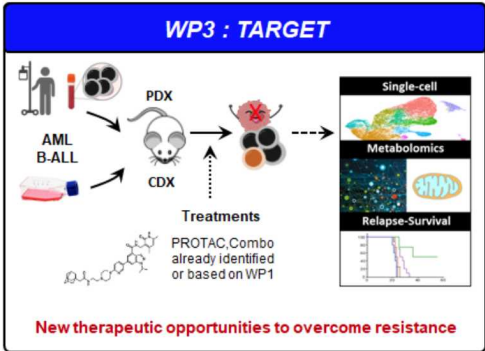
Develop a new anti-leukemia therapy targeting non-canonical EZH2 function

【Research Outline 1】



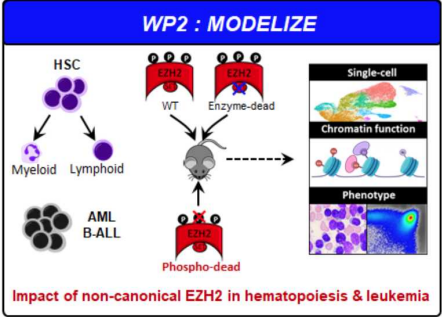
We will identify phosphorylation sites involved in the non-canonical activity of EZH2 in leukemia and create mutants of these sites. We will analyze the function of EZH2 phospho-dead mutants in hematopoiesis and leukemia using mouse models.

【Research Outline 2】



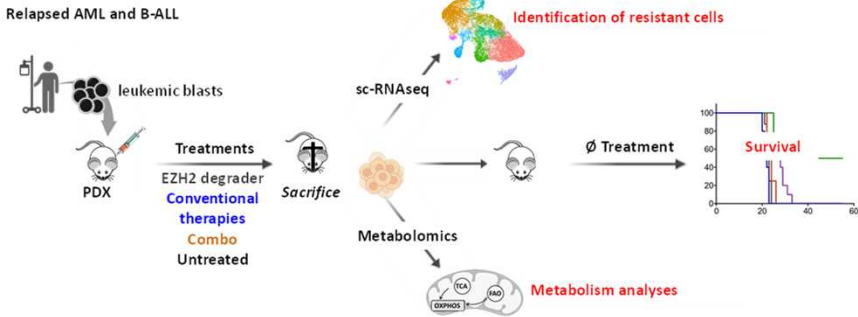
We will investigate whether EZH2 phosphorylation is involved in leukemia treatment resistance and relapse and identify the molecules mediating this mechanism. We will also investigate the efficacy of treatment with EZH2 protein degradation inducers using leukemia models.

【Expected Result 1】



By elucidating how the non-canonical function of EZH2, which is independent of its histone methyltransferase activity, is involved in the development of leukemia, it will be possible to deepen our understanding of the leukemia transformation process and therapeutic response.

【Expected Result 2】



It is expected that preclinical evaluation of the efficacy of EZH2 PROTACs against leukemia, which has problems with resistance to conventional therapies, will provide important insights into the development of new therapeutic strategies targeting EZH2.