

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution
- 研究開発課題名： (日本語) ヒストンアセチル化酵素複合体を標的とした新規治療薬の開発
(英語) Development of Cancer Therapy targeting Histone Acetyltransferase Complex
- 研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 研究所 造血器腫瘍研究分野
分野長 北林一生
- 所属 役職 氏名： (英語) Issay Kitabayashi, Chief, Division of Hemetological Malignancy,
National Cancer Center Research Institute
- 実施期間： 平成 28 年 5 月 25 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) ヒストンアセチル化酵素複合体阻害剤による新規治療法の開発
開発課題名： (英語) Development of Cancer Therapy by inhibition of Histone
Acetyltransferase Complex
- 研究開発代表者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 研究所 造血器腫瘍研究分野
分野長 北林一生
- 所属 役職 氏名： (英語) Issay Kitabayashi, Chief, Division of Hemetological Malignancy,
National Cancer Center Research Institute
- 分担研究 (日本語) バイオマーカーの同定
開発課題名： (英語) Identification of biomarker
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立がん研究センター 研究所 造血器腫瘍研究分野
研究員 山形和恒
- 所属 役職 氏名： (英語) Kazutsune Yamagata, Researcher, Division of Hemetological Malignancy,
National Cancer Center Research Institute

II. 成果の概要（総括研究報告）

難治性造血器腫瘍に対する革新的な治療法を確立するため、白血病の維持に必須であるヒストンアセチル化酵素複合体の阻害剤を開発する。スクリーニングにより得られた阻害剤の候補品の構造展開を行い、強力かつ特異的な阻害剤を得た。MLL-AF10 でトランスフォームした AML 細胞をこの阻害剤で処理すると、HoxA9 遺伝子の発現抑制、ヒストンアセチル化の抑制、AML 細胞の増殖の抑制が確認された。ヒストンアセチル化酵素遺伝子条件的欠損マウスの造血幹前駆細胞に AML1-ETO, MLL-AF10, MOZ-TIF2 を導入した造血幹前駆細胞から当該遺伝子を欠損させたところ、いずれの場合もメチルセルロース培地でのコロニー形成が抑制された。一方、このヒストンアセチル化酵素の別のサブユニットに対する阻害剤を開発し、強力かつ特異的な阻害剤を得た。マウス造血幹前駆細胞に AML1-ETO, MLL-AF10, MLL-ENL, MOZ-TIF2, PML-RARA, NUP98-HOXA9, CALM-AF10, C-MYC などの AML の原因となる遺伝子を導入することによりトランスフォームした後、この阻害剤で処理すると、いずれの場合もメチルセルロース培地でのコロニー形成が抑制された。

To establish novel therapy for hematological malignancy, we are going to develop inhibitors for histone acetyltransferase complex that is essential for maintenance of leukemia. We modified structure of candidate compounds for the inhibitors and obtained potent inhibitors for the acetyltransferase. When MLL-fusion transduced AML cells were treated with the inhibitors, down regulation of HoxA9 expression, inhibition of histone acetylation and growth suppression of AML cells were observed. Conditional deletion of the gene inhibited colony-forming activity of AML cells induced by AML1-ETO, MLL-AF10 and MOZ-TIF2. On the other hand, we developed potent inhibitors for another component of the histone acetyltransferase complex. The inhibitors blocked colony-forming activity of AML cells induced by AML1-ETO, MLL-AF10, MLL-ENL, MOZ-TIF2, PML-RARA, NUP98-HOXA9, CALM-AF10, C-MYC.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 8 件）

1. Shima Y, Yumoto M, Katsumoto T, Kitabayashi I. MLL is essential for NUP98-HOXA9-induced leukemia. *Leukemia*. 2017 doi: 10.1038/leu.2017.62. [Epub ahead of print].
2. Tabu K, Muramatsu N, Mangani C, Wu M, Zhang R, Kimura T, Terashima K, Bizen N, Kimura R, Wang W, Murota Y, Kokubu Y, Nobuhisa I, Kagawa T, Kitabayashi I, Bradley M, Taga T. A Synthetic Polymer Scaffold Reveals the Self-Maintenance Strategies of Rat Glioma Stem Cells by Organization of the Advantageous Niche. *Stem Cells*. 2016 May;34(5):1151-62.
3. Takamatsu-Ichihara E, Kitabayashi I. The roles of Polycomb group proteins in hematopoietic stem cells and hematological malignancies. *Int J Hematol.*, 2016, 103:634-42.
4. Ohka F, Yamamichi A, Kurimoto M, Motomura K, Tanahashi K, Suzuki H, Aoki K, Deguchi S, Chalise L, Hirano M, Kato A, Nishimura Y, Hara M, Kato Y, Wakabayashi T, Natsume A. A Novel All-in-one

Intraoperative Genotyping System for IDH1-mutant Glioma. *Brain Tumor Pathol.*, 2017, doi: 10.1007/s10014-017-0281-0

5. Yamamichi A, Kasama T, Ohka F, Suzuki H, Kato A, Motomura K, Hirano M, Ranjit M, Chalise L, Kurimoto K, Kondo G, Aoki K, Kaji N, Tokeshi M, Matsubara T, Senga T, Kaneko MK, Suzuki H, Wakabayashi T, Baba Y, Kato Y, Natsume A. An immuno-wall microdevice exhibits rapid and sensitive detection of IDH1-R132H mutation specific to grade II and III gliomas. *Sci Technol Adv Mater.*, 2016, 17; 618-625
6. Takano S, Ishikawa E, Sakamoto N, Matsuda M, Akutsu H, Noguchi M, Kato Y, Yamamoto T, Matsumura A. Immunohistochemistry on IDH 1/2, ATRX, p53 and Ki-67 substitute molecular genetic testing and predict patient prognosis in grade III adult diffuse gliomas. *Brain Tumor Pathol.*, 2016, 33(2), 107-116
7. Kitago Y, Kaneko MK, Ogasawara S, Kato Y, Takagia J. Structural basis for multi-specific peptide recognition by the anti-IDH1/2 monoclonal antibody, MsMab-1. *Biochem Biophys Res Commun.*, 2016, 478(3):1274-1279.
8. Hayashi A, Misumi K, Shibahara J, Kokudo N, Kato Y, Fukayama M. Immunohistochemistry Using Monoclonal Antibody MsMab-2 Is Useful to Detect IDH1 R132L in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Pathol Int.* 2016, 66(10); 578–582

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Novel leukemia stem cell-targeted therapy for acute myeloid leukemia based on dual inhibition of EZH1/EZH2, 口頭, 北林一生, 分子生物学会, 2016/11/30, 国内
2. Novel leukemia stem cell-targeted therapy for acute myeloid leukemia based on dual inhibition of EZH1/EZH2, 口頭, 北林一生, 国際がん化学療法シンポジウム, 2016/11/15, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 再発や副作用のないがん治療を目指して, 北林一生, 市民向け成果発表会, , 2017/3/04, 国内

(4) 特許出願

該当なし