

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) 細胞老化制御因子を標的としたがん治療法・予防法の開発
(英語) Development of innovative cancer therapies or preventives targeting cellular senescence

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医科学研究所 癌・細胞増殖部門・癌防御シグナル分野 中西 真

所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo, The Institute of Medical Science, Department of Cancer Biology, Division of Cancer Cell Biology, Professor Makoto Nakanishi

実施期間： 平成 28 年 9 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 細胞老化誘導・維持・除去機構を標的としたがん治療法・予防法の開発
開発課題名： (英語) Development of innovative cancer therapy and preventive targeting mechanisms underlying senescence induction, maintenance, and elimination

研究開発代表者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医科学研究所 癌・細胞増殖部門・癌防御シグナル分野 中西 真

所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo, The Institute of Medical Science, Department of Cancer Biology, Division of Cancer Cell Biology, Professor Makoto Nakanishi

分担研究 (日本語) 血液腫瘍をモデルとした p53 正常がん細胞への老化誘導療法の開発
開発課題名： (英語) Development of senescence-inducing therapies for p53-positive leukemia

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター・細胞療法
分野 教授 北村 俊雄

所属 役職 氏名: (英語) The University of Tokyo, The Institute of Medical Science, Advanced
Clinical Research Center, Division of Cellular Therapy, Professor
Toshio Kitamura

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者中西 (東京大学医科学研究所教授) らのグループは、当該年度において以下の研究成果を得た。

(和文)

p53 欠損がん細胞に対する細胞老化誘導化合物スクリーニング系を確立した。恒久的増殖停止の分子基盤については、高純度の老化細胞培養技術を確立し、老化細胞特異的発現遺伝子の RNA seq 解析を行い、老化細胞特異的発現遺伝子を同定した。Fbxo22 が p53 経路のみならずオートファジー制御のマスター転写因子である TFEB の量も制御することを明らかにした。またこの制御に KDM4B が関与することも明らかにした。老化細胞が特異的に炎症性細胞により貪食されるマーカー分子を発現していること、さらにその発現を制御している分子基盤を明らかにした。

代表的な MLL 転座型白血病遺伝子である MLL-AF9 をマウス骨髄細胞に導入してレシピエントマウスに移植することにより、p53 正常骨髄性白血病のモデルマウスを作製した。このマウスに p53-MDM2 結合阻害薬を投与して p53 依存性の細胞老化を誘導したところ、白血病細胞の増殖能が低下しマウスの生存期間が延長した。またこの治療効果は骨髄内の部位によって異なっており、骨端部に近い endosteum 領域では治療効果が減弱することが判明した。

(英文)

Development of high throughput screening system for novel drugs that induce senescent phenotypes in p53-deficient cells.

Development of a new technology capable of purifying senescent cells and identification of genes specifically expressed in senescent cells by RNA seq analysis.

Fbxo22 regulates TFEB transcription and subsequent autophagy activation.

Identification of a senescent specific marker recognized by immune cells such as macrophages and elucidation of the mechanisms underlying.

We generated a mouse model for p53-intact myeloid leukemia by transplanting mouse bone marrow cells transduced with MLL-AF9, one of the most common form of MLL-fusion proteins. We treated the leukemia mice with a p53-MDM2 inhibitor to induce p53-dependent cellular senescence, and found the therapy suppressed leukemia progression and prolonged survival of leukemic mice. Interestingly, leukemia cells in the endosteum region are relatively resistant to the therapy, indicating the important role of bone marrow microenvironment to determine the therapeutic effects.

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 9件）

1. Wu W, Togashi Y, Johmura Y, Miyoshi Y, Nobuoka S, Nakanishi M, Ohta T.
HP1 regulates the localization of FANCD1 at sites of DNA double-strand breaks.
Cancer Sci. 2016 Oct;107(10):1406-1415.
2. Johmura Y, Nakanishi M.
Multiple facets of p53 in senescence induction and maintenance.
Cancer Sci. 2016 Nov;107(11):1550-1555.
3. Shimada M, Nakanishi M.
Aurora B twists on histones for activation.
Cell Cycle. 2016 Dec 16;15(24):3321-3322.
4. Negishi Y, Miya F, Hattori A, Johmura Y, Nakagawa M, Ando N, Hori I, Togawa T, Aoyama K, Ohashi K, Fukumura S, Mizuno S, Umemura A, Kishimoto Y, Okamoto N, Kato M, Tsunoda T, Yamasaki M, Kanemura Y, Kosaki K, Nakanishi M, Saitoh S.
A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly.
BMC Med Genet. 2017 Jan 13;18(1):4.
5. Yamaguchi L, Nishiyama A, Misaki T, Johmura Y, Ueda J, Arita K, Nagao K, Obuse C, Nakanishi M.
Usp7-dependent histone H3 deubiquitylation regulates maintenance of DNA methylation.
Sci Rep. 2017 Dec;7(1):55.
6. Goyama, S., Shrestha, M., Schibler, J., Rosenfeldt, L., Miller, W., O'Brien, E., Mizukawa, B., Kitamura, T., Palumbo, JS., and Mulloy, J.C. (2017)
Protease-activated receptor 1 inhibits proliferation but enhances leukemia stem cell activity in acute myeloid leukemia.
Oncogene 7 November 2016; doi: 10.1038/onc.2016.416
7. Goyama, S., and Kitamura, T. (2017)
Epigenetics in Normal and Malignant Hematopoiesis: An Overview and Update 2017.
Cancer Sci. 2017 Jan 18. doi: 10.1111/cas.13168.
8. Shiba, E., Izawa, K., Kaitani, A., Isobe, M., Maehara, A., Uchida, K., Maeda, K., Nakano, N., Ogawa, H., Okumura, K., Kitamura, T., Shimizu, T., and Kitaura, J. (2017)
Ceramide-CD300f binding inhibits lipopolysaccharide-induced skin inflammation.
J. Biol. Chem. 292(7): 2924–2932. doi: 10.1074/jbc.M116.768366
9. Inoue, D., Nishimura, K., Matsumoto, M., Nagase, R., Saika, M., Fujino, T., Nakayama, K-I. and Kitamura, T. (2016)
Truncation mutants of ASXL1 observed in myeloid malignancies are expressed at detectable protein

levels.

Exp. Hematol. 44:172-176.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. DNA damage response and repair in cancer.
Essential role of auto-activation circuitry on Aurora B-mediated H2AX-pS121 in mitosis.
口頭, 中西 真, 第 75 回 日本癌学会学術総会 神奈川県横浜市パシフィコ横浜・
2016/10/6-2016/10/8, 国内.
2. Cell Cycle Control in Disease
口頭, 中西 真, The Korean Society for Molecular and Cellular Biology(KSMCB)
COEX ソウル市 韓国, 2016/10/13, 国外
3. ヒストンユビキチン化・脱ユビキチン化による DNA 維持メチル化制御
口頭, 中西 真, 第 39 回 日本分子生物学会年会 神奈川県横浜市パシフィコ横浜,
2016/12/1, 国内
4. 北村俊雄『Epigenetic abnormalities of MDS』日米血液腫瘍セミナー、2017年2月2
3日(アメリカ・ハワイ)招待講演 国外
5. 合山進、四方紫織、林康貴、井澤佑斗、Janet Schibler, 小藤智史、壽美田一貴
、岩村浩幸、斉藤基輝、佐々木敦朗、James C. Mulloy, 北村俊雄『Inhibition
of IMPDH as an effective treatment for MLL-fusion leukemia』The 55th American Society
of Hematology annual meeting、2016年12月5日(アメリカ・サンディエゴ)口頭
発表 国外
6. 北村俊雄『Disruption of EZH2 Induces Myelodysplastic Syndromes (MDS) in Mice via Dere
pression of ABC-G2』Keyston Symposia on Molecular and Cellular Biology、2017年2月
4日(アメリカ・キーストン)プレナリー 国外
7. 合山進、Mahesh Shrestha, Janet Schibler, Leah Rosenfeldt, Whitney Miller, Eric O'Brien, B
enjamin Mizukawa, 北村俊雄, Joseph S. Palumbo, James C. Mulloy『Stem Cell Activity in
Acute Myeloid Leukemia』The 55th American Society of Hematology annual meeting、201
6年12月4日(アメリカ・サンディエゴ)ポスター発表 国外
8. 北村俊雄『A truncated form of EZH2 mutation promotes myeloid tumorigenesis in mouse BMT m
odel via upregulation of tumor stem cell genes』第75回日本癌学会学術総会、2016年10
月7日(パシフィコ横浜)招待講演 国内
9. 北村俊雄『エピジェネティクス異常と造血器腫瘍の発症：MDSを中心として』九州血液学
セミナー、2016年11月18日(福岡)招待講演
10. 北村俊雄『エピジェネティクス異常と造血器腫瘍の発症の関係性』金沢医科大学、201
6年12月20日(金沢)招待講演 国内
11. 北村俊雄『エピジェネティクス異常と造血器腫瘍の発症の関係性』金沢医科大学、201
6年12月20日(金沢)招待講演 国内
12. 川畑公人、林康貴、井上大地、北浦次郎、合山進、原田結花、原田浩徳、油谷浩幸、北村
俊雄『ABCG2 High Expression Is Specific to Advanced MDS and Promotes Cytopenia in
Mouse BMT Model.』第75回日本癌学会学術総会、2016年10月7日(パシフィコ横
浜)国内

13. 林康貴、合山進、四方紫織、北村俊雄『Potent antitumor activity of a p53-MDM2 interaction inhibitor, DS-5272, against MLL-fusion leukemia』第78回日本血液学会学術集会、2016年10月13日（パシフィコ横浜）国内
14. Reina Nagase, Daichi Inoue, Akinori Kanai, Makoto Saika, Takeshi Fujino, Kimihito C. Kawabata, Yosuke Tanaka, Tomofusa Fukuyama, Hironori Harada, Susumu Goyama, Hiroaki Honda, Toshio Kitamura『Analysis of Asxl1-MT conditional knock-in mice』第78回日本血液学会学術集会、2016年10月13日（パシフィコ横浜）国内
15. 斎賀真言、井上大地、永瀬玲奈、田中洋介、福山朋房、川畑公人、林康貴、浅田修平、福島剛、合山進、落谷孝広、北村俊雄『Down regulation of TGFb pathway is the crux of leukemogenesis by SETBP1 mutation in ASXL1-mutated MDS』第78回日本血液学会学術集会、2016年10月13日（パシフィコ横浜）国内
16. 合山進、四方紫織、林康貴、井澤佑斗、Janet Schibler, 小藤智史、壽美田一貴、岩村浩幸、斉藤基輝、佐々木敦朗、James C. Mulloy, 北村俊雄『Inhibition of IMPDH as an effective treatment for MLL-fusion leukemia』第78回日本血液学会学術集会、2016年10月14日（パシフィコ横浜）国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし