

インテグリン不活性化ペプチドによる細胞接着依存性薬剤耐性の解除と

それに基づく急性骨髄性白血病の根絶治療

東理大薬・大脇 敏之、深井 文雄

化学療法は、腫瘍医学が発展した現在に於いてもなお癌治療の重要な位置を占めている。特に、白血病の治療においては化学療法が中心をなしており、固形癌に比べて高い治療効果が得られている。なかでも急性骨髄性白血病(AML)は薬剤感受性が高く、寛解導入療法により約80%の症例が完全寛解にいたる。しかしながら再発が多く、長期生存率は20〜30%でしかない。化学療法後の完全寛解期に、患者骨髄に残存する白血病細胞の微少残存病変が再発の原因である。末梢血中で非接着状態にある白血病細胞は、抗癌剤によって比較的効率よく殺傷されるものの、骨髄中の白血病細胞は細胞外マトリックス／フィブロネクチン(FN)に接着分子／インテグリンを介して接着し、これにより抗癌剤耐性を獲得して微少残存する。この現象は、接着依存性薬物耐性(CAM-DR)と呼ばれ、白血病の抗癌剤治療において克服すべき最も重要な課題の一つである。このような背景の下、CAM-DRに基づくAMLの微少残存発生の分子機構が明らかにされた。すなわち、AML細胞はVLA-4(インテグリン $\alpha 4 \beta 1$)を介した骨髄FNへの接着により抗癌剤耐性を獲得し、骨髄微少残存病変を形成する。実際、化学療法後の患者の長期生存率は、VLA-4低発現患者群(90%)がVLA-4高発現患者群(20%)に比べて明らかに高い。以上のことから、AML細胞の骨髄FN接着を阻害した状態で抗癌剤治療を行うことによって、AML再発の原因である骨髄微少残存を根絶できるのではないかと期待される。一方、我々はFN由来のペプチドFNIII14が、 $\beta 1$ インテグリンを不活性化することで細胞接着を強く抑制することを見出した。そこで、このFNIII14と抗癌剤の併用投与によるAML治療の可能性を検討した。その結果、FNIII14はヒトAML細胞株のみならず、AML患者細胞のVLA-4を介したフィブロネクチン接着を阻害し、これにより両細胞の抗癌剤感受性を著しく増強した。さらに、FNIII14と抗癌剤の併用投与によりヒト白血病モデルマウスの長期生存が確保され、抗癌剤単独では確認できない骨髄微少残存病変の根絶が達成された。以上の結果は、骨髄微少残存病変を有するAMLに対しては、FNIII14によって $\beta 1$ インテグリンを不活性化する分子標的治療法が有効であることを示すものであり、ヒトAML症例への適用を目指した研究の展開が期待されている。(本成果は、札幌医科大学第四内科学教室／新津洋司郎教授の研究グループとの共同研究によって得られたものである。)