

## 既存薬から見出された白血病幹細胞を標的とする治療薬

渡辺信元

既存の薬剤がこれまで用いられていたのとは別の標的あるいは作用によって、全く別の疾病の治療薬として利用される例が報告されている。既存の薬剤はその毒性などに関する情報が得られているため臨床試験にかかる時間、費用を節約できる利点があり、既存薬からの薬剤探索も行われている。今回、糖尿病の治療薬として知られてきた既存薬が、がん治療中に残存するがん幹細胞を特異的に標的とでき、これまでの白血病療法との併用で、治療効果を著しく高める例が報告されたので紹介する。

### 紹介論文

Erosion of the chronic myeloid leukaemia stem cell pool by PPAR $\gamma$  agonists.

Prost, S. et al and Leboulch, P. (CEA, Institute of Emerging Diseases and Innovative Therapies (iMETI), France)

*Nature*, 525, 380-383 (2015)

### 要旨

がんが少数の幹細胞によって維持されるのか、それとも表現型がほぼ同じ増殖細胞から構成されているのかはがん生物学の中心的問題である。幹細胞の仮説は、治療後の再発はがん幹細胞を根絶することの失敗によって起こったのではと考える。慢性骨髄性白血病 (CML) はこの仮説の典型例である。CML は、融合したがんタンパク質 BCR-ABL の制御を失ったチロシンキナーゼ活性によって生じる骨髄増殖性疾患である。慢性期に、幹細胞中の唯一の遺伝的異常 (染色体転座 Ph<sup>+</sup> : t(9;22)(q34;q11)) が、骨髄細胞の分化能を喪失させずに、その増殖を増大させる。治療をしないと、ほとんどの患者が急性転化期に進行し、別のがん変異により増殖性未成熟細胞からなる急性白血病に進み死に至る。イマチニブメシル酸など、BCR-ABL のキナーゼ活性を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) は、患者の生存率を著しく高めるが、BCR-ABL の転写産物が血液細胞で検出できなくなった時と定義される分子的完全寛解 (CMR) に到達する患者は 10% に足りない。これは、TKI が CML 中の白血病幹細胞 (LSC) を根絶できないためである。今回我々は、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) のアゴニストである抗糖尿病薬グリタゾンによって、残存する CML の LSC プールを徐々に除去し得ることを示す。グリタゾンによる PPAR $\gamma$  活性化は、CML LSC の静止状態や幹細胞性を保護する STAT5 やその下流の標的 HIF2 $\alpha$  および CITED2 の発現を低下させる。イマチニブを継続投与されながらも慢性の残存疾患をもつ CML 患者 3 名に一時的にピオグリタゾンを投与すると、全ての患者でピオグリタゾン中止後も最長 4.7 年 CMR が持続した。がん幹細胞プールを崩壊させる療法によりがん根絶が、一般的に達成できる目標になり得ることを示した。

### 参考論文

**Repositioned to kill stem cells**

Holyoake, T. and Vetrie, D. *Nature* 336, 328-329 (2015)