

論 文 内 容 要 旨

題目 Asciminib, a novel allosteric inhibitor of BCR-ABL1, shows synergistic effects when used in combination with imatinib with or without drug resistance

(新規 BCR-ABL1 アロステリック阻害剤アシミニブは薬剤耐性の有無に関わらずイマチニブとの併用で相乗効果を示す)

著者 Naoki Okamoto, Kenta Yagi, Sayaka Imawaka, Mayu Takaoka, Fuka Aizawa, Takahiro Niimura, Mitsuhiro Goda, Koji Miyata, Kei Kawada, Yuki Izawa-Ishizawa, Satoshi Sakaguchi, Keisuke Ishizawa
2024年 Pharmacology Research & Perspectives に掲載予定

内容要旨

慢性骨髄性白血病 (Chronic myeloid Leukemia : CML) は、染色体の相互転座により生じるフィラデルフィア染色体が発症の原因であり、白血病細胞が過剰増殖する。BCR-ABL 阻害薬であるイマチニブの開発により CML の治療成績は大きく向上し、現在では CML の 5 年生存率は 90% を超え、長期生存が可能な疾患となった。しかし、治療の長期化に伴い、BCR-ABL 阻害薬に対する耐性が問題となっている。CML 治療において、BCR-ABL 阻害薬に対する耐性は治療の継続に関わり、生命予後に直結する。薬剤耐性が生じると、投与する BCR-ABL 阻害薬を変更するが、使用可能な BCR-ABL 阻害薬は限られており、いずれも有効性を示さない場合、造血幹細胞移植が必要となる可能性がある。そこで、薬剤耐性を克服する有用な薬剤として新規 BCR-ABL 阻害薬であるアシミニブが開発された。しかし、BCR-ABL 阻害薬に対する点突然変異以外を原因とする薬剤耐性の詳細なメカニズムは明らかとなっていない。また、薬剤耐性の回避には分子標的薬の併用が有用であることが示されているが、アシミニブおよび従来の BCR-ABL 阻害薬の併用投与の有効性は明らかとなっていない。そこでイマチニブとアシミニブの併用による相乗効果および薬剤耐性機序について検討を行った。

まず、非薬剤耐性 CML 細胞である K562 細胞に対して WST-8 アッセイを用いてイマチニブとアシミニブの曝露が細胞増殖に与える影響を検証した。イマチニブとアシミニブの併用による作用の拮抗はみられず、相乗的に細胞増殖を抑制した。フローサイトメトリーを用いた Annexin V アッセイおよび細胞周期解析においても同様の結果を示した。これらの結果から、従来の BCR-ABL 阻害薬

様式(8)

とアシミニブを併用することで、治療効果が向上する可能性が示された。

また、複数のイマチニブ耐性 K562 細胞株を樹立し、薬剤耐性細胞に対するアシミニブに対する感受性を検証した。すべての耐性株で非耐性株と比較してアシミニブに対する感受性が低下したが、イマチニブとアシミニブの併用による相乗効果は非耐性株と同様にみられた。

つぎに、点突然変異を有しない耐性株を用いて薬剤耐性メカニズムを検証した。BCR-ABL 阻害薬に対する薬剤耐性の代表的な原因の 1 つである薬物排泄トランスポーター *ABCB1* および *ABCG2* の発現について、耐性株は非耐性株と比較して上昇していることがリアルタイム PCR により確認された。しかし、*ABCB1* や *ABCG2* の阻害剤をイマチニブおよびアシミニブと同時に曝露しても、イマチニブまたはアシミニブに対する感受性は回復しなかった。

そこで、未知の耐性機序を探索するため、RNA-seq による網羅的解析を行い、がんの増殖に関連している *GRRP1*、*ESPN* および *NOXA1* の 3 遺伝子を同定した。これら遺伝子の発現量に対してリアルタイム PCR を用いて確認したところ、非耐性細胞と比較して耐性細胞では *GRRP1* の発現が有意に低下していたのに対し、*ESPN* と *NOXA1* では発現量の有意な変化はみられなかった。*GRRP1* は、イマチニブおよびアシミニブの曝露により増加し、両剤の併用によりさらに発現が増加する傾向が見られた。

本研究では、イマチニブとアシミニブの併用は CML 耐性細胞に対して有用であり、イマチニブ耐性が生じる前からアシミニブを使用することが重要である可能性を示した。また、これらの薬剤耐性と相乗効果に関与する新たな作用点として *GRRP1* を見出した。以上の結果より *GRRP1* は CML の薬剤耐性機構の解明において重要な作用点となる可能性が示唆された。