

令和3年度福島医学会表彰受賞記念講演抄録

日時：令和4年1月27日（木） 16:30～

場所：福島県立医科大学 第二臨床講義室

1. 急性白血病の多段階発症モデル ～白血病の発症予防を目指して～

福島県立医科大学医学部 輸血・移植免疫学講座

植田 航希

成人の急性骨髄性白血病（AML）の大部分は、無症候だが造血細胞に遺伝子異常を有するクローン性造血や、血球異常をきたす骨髄増殖性腫瘍（MPN）・骨髄異形成症候群（MDS）などの前白血病を経て発症する。前白血病では造血幹細胞の遺伝子変異の数は少数だが、それぞれ異なる遺伝子変異を持つ複数のクローンが共存していることが多い。前白血病からAMLへの進行は、遺伝子変異を有する造血幹細胞に新たな変異が蓄積することで生じると理解されているが、同じ遺伝子変異を有していても、白血病幹細胞として増殖するクローンと、ほとんど増殖しないか消失してしまうクローンが存在することが近年明らかになってきており、なぜ特定のクローンが選択されるのかは遺伝子変異だけでは説明できない。我々は前白血病からAMLへの進行の過程で過剰発現している蛋白質に注目し、これらがAMLへの形質転換やクローンの増殖優位性をもたらす機序や、治療標的としての可能性を検討してきた。

非ヒストンクロマチン蛋白であるHMGA2は、MPNの中でも重症でAMLへの進行率も高い原発性骨髄線維症（PMF）の患者の大半で過剰発現を認める。HMGA2を過剰発現するマウス（*Hmga2*-Tg）は軽度の血球増多以外に造血異常は認めない。我々は*Hmga2*-Tgマウスと、MPNのドライバー変異として最も高頻度に認められる*JAK2*-V617F変異を持つマウス（*JAK2*V617F）を交配し、*Hmga2*-Tg;*JAK2*V617F（HJ）マウスを樹立した。HJマウスは*JAK2*V617Fマウスと比較して重症なPMFを発症し、生後3か月以内に半数以上が死亡した。HJマウスの造血幹細胞分画（LSK）は、*JAK2*V617FマウスのLSKと比較して細胞増殖に関わる遺伝子の高発現を認め、競合的移植でHJマウス由来骨髄は野生型や*JAK2*V617Fマウス骨髄に対して増殖優位性を示した。PMF患者検体の解析では、HMGA2の発

現を抑制するマイクロRNAである*MIRlet-7*の発現低下や、HMGA2のプロモーター領域のヒストンメチル化に参与するポリコム複合体（PRC2）関連遺伝子（*EZH2*・*ASXL1*）の機能喪失型変異がみられた。したがって、PRC2関連遺伝子の変異や*MIRlet-7*の低下でHMGA2が上昇し、細胞増殖に関わる遺伝子の発現を上昇させることで、*JAK2*V617F変異を持つ造血幹細胞に増殖優位性を賦与することが、MPNの病態悪化に参与していると考えられた（Ueda et al. Blood Advances, 2017）。一方で、PMF患者の20～30%はAMLに進行するが、HJマウスはAMLを発症しないため、AML発症には別の因子が参与していると考えられた。

p53抑制因子であるMDMXは、AMLへ進行したMPNで遺伝子増幅されている症例が多く、さらに95%以上のAML患者の造血幹細胞で発現上昇を認めると報告されている。そこで我々は、前白血病からAMLへの進行に重要な役割を果たす新たな因子としてMDMXに着目した。*Tet2*ノックアウトマウスなどの前白血病状態を再現するマウスとMDMXを過剰発現する*Mdmx*-Tgマウス（単独では造血異常をきたさない）を交配するとAMLを発症した（*Tet2*^{-/-}: 0%, *Tet2*^{+/-}; *Mdmx*-Tg: 90%, *Tet2*^{+/-}; *Mdmx*-Tg: 40%）。意外なことに、*Mdmx*-TgマウスのLSKではp53標的遺伝子群の発現低下は軽度であり、野生型と比較して最も活性化していた経路はWNT/β-Catenin経路であった。蛋白質結合分析や免疫沈降により、β-Cateninの分解に必要なキナーゼであるCK1αが、過剰発現したMDMXに結合することで枯渇し、β-Cateninの蓄積に繋がることがわかった。この現象は*Trp53*ノックアウトの背景でも再現され、MDMXのp53非依存的機能であることが示された。MDMX阻害剤とβ-Catenin阻害剤の併用は相乗効果を示し、MDMXを過剰発現する白血病マウスモデルの生存期間を延長した。また、MDS患者の造血幹細胞分画において、MDMX高発現群は低発現群に比較してWNT/β-Catenin経路の活性化を認め、AMLへの進行率が高いことが示された。以上より、MDMXはp53非依存的なWNT/β-Catenin経路活性化を介して、前白血病からAMLへの進行を引き起こすことが示された（Ueda, et al. Cancer Cell, 2021）。

現在、MDMXを中心とするAML発症に関わる因子が、実際の患者でみられるような複数の前白血病クローンが競合する状況下でどのように機能して

AML への進行を引き起こすのかを中心に研究を進めており、AML への進行を阻止する治療法の確立に繋げていきたいと考えている。

2. オキシトシンと心と身体の健康

福島県立医科大学医学部 病態制御薬理医学講座

前島 裕子

オキシトシンは視床下部室傍核 (Paraventricular nucleus: PVN) と視索上核 (Supraoptic nucleus: SON) のニューロンで合成される 9 個のアミノ酸からなる神経ペプチドであり、1906 年に分娩、泌乳を促すホルモンとして発見された。しかし 2000 年代以降、新たなオキシトシンの作用が次々と発見、報告されている。その作用は大きく分けて、心への作用と身体への作用に分けられる。例えばオキシトシンはヒトを信頼しやすくしたり、母性行動を促進したり、ストレス反応を軽減したりという「心」への効果と、食欲抑制や抗肥満作用、筋肉や骨形成の促進など「身体」への作用が報告されている。

私たちはその中でも、オキシトシンの食欲抑制・抗肥満作用のメカニズムについて研究を続けてきた。私たちは高脂肪食を負荷した肥満モデルマウスを作成し、浸透圧ミニポンプで 10 日間マウスの皮下にオキシトシンを慢性皮下投与 (1,600 µg/kg/day) したところ、雌雄マウスの両方で摂食量の抑制および 7-10% の体重の減少がみられることを明らかにした (Maejima et al. Sci Rep 2017)。また脂肪組織の減少および脂肪肝、耐糖能の改善も見られた (Maejima et al. 2012, 2017)。

また、私たちはオキシトシンの新しい投与方法として「経口投与」を検討した。現在オキシトシンは臨床においては経鼻投与または注射薬として使用されている。経口投与は非侵襲的かつ、安定した投与方法である。オキシトシンはすでに小腸にさえ到達できれば腸管上皮細胞に発現している RAGE という輸送体によって血中に取り込まれるという報告がある (Higashida et al. Sci Rep 2020)。そこで私たちは胃酸中のペプシンによるオキシトシンの分解を阻害するために、オキシトシンをゼラチンカプセルに充填し、さらに胃酸の分泌を抑制するプロトンポンプ阻害剤をあらかじめ服用するという方法で、マウスの血中オキシトシン濃度を増加させる方法を見出した (Maejima et al. Peptides 2020)。これはオキシトシンのみならず、胃におけるペプチドの分解を阻害

する新規の方法である。

しかし内因性のオキシトシンの分泌を促進することも非常に重要な課題である。近年オキシトシンが「絆のホルモン」「愛情ホルモン」として注目されてからは、その分泌促進法として、スキンシップやマッサージ、犬と見つめあうなどといった方法が提案・報告されている。しかし、社会的にも臨床的にも内因性オキシトシンの分泌を促進する物理的な方法の発見に期待が高まっている。そこで私たちは「加味帰脾湯」という漢方薬に注目した。加味帰脾湯は心身の疲弊、不眠症や精神不安を改善する効果があるがオキシトシンにも同様の不安やストレスを軽減する効果が報告されている (MacCall & Singer Nat Neurosci 2012)。そこで今回、ラットに加味帰脾湯を経口投与したところ視床下部 PVN のオキシトシンニューロンが活性化することを見出した (Maejima et al. J Food Drug Anal 2021)。さらに PVN を含む脳スライスに加味帰脾湯を作用させるとオキシトシン分泌が有意に増加することを明らかにした。加味帰脾湯がオキシトシン分泌を促進しているメカニズムとしてオキシトシン受容体のアゴニストとして作用している可能性があげられる。これはオキシトシンニューロンの約 50% にオキシトシン受容体が発現しているためである。そこで私たちは HEK 細胞にオキシトシン受容体遺伝子をトランスフェクトし加味帰脾湯存在下で細胞内 Ca^{2+} イメージングを行った。その結果加味帰脾湯は用量依存的に細胞内 Ca^{2+} 上昇を引き起こし、その上昇はオキシトシン受容体阻害剤により消失した。以上のことから加味帰脾湯の作用機序として、オキシトシン受容体アゴニストとして作用し、オキシトシン受容体を介してオキシトシン分泌を促進することが明らかになった。さらに同様の方法で調べたところ、加味帰脾湯構成生薬のタイソウ、トウキ、ショウキョウに含まれる計 7 成分にオキシトシン受容体活性化能があることを明らかにした。

加味帰脾湯のオキシトシン受容体活性化能は、オキシトシンほど強力ではないが、オキシトシン受容体の緩やかなアゴニストであることが私たちの研究から明らかになった。前述のようにオキシトシンは、心と身体の健康そして健康寿命の延伸という観点からも大きく貢献する神経ペプチドである。加味帰脾湯を上手に活用すれば、オキシトシン受容体のアゴニストとして私たちの心と身体の健康、加齢による QOL の低下を改善する可能性が十分考えられる。