

Title	難治性多発性骨髄腫におけるlenalidomide抵抗性機構の解明と治療法の開発
Sub Title	Elucidating the molecular mechanism of IMiDs resistance in relapsed/refractory multiple myeloma.
Author	市川, 大樹(Ichikawa, Daiju)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>多発性骨髄腫(MM)はB細胞の最終分化段階である形質細胞ががん化した難治性造血器腫瘍である。レナリドミドなどの免疫調節薬(IMiDs)の登場により予後の改善が認められているものの、これらをもってしても抵抗性を示す多発性骨髄腫症例が存在しており新規薬剤の開発が急務である。本研究ではIMiDs 抵抗性を示す分子機序の解明を目的とした。我々はこれまでに、レナリドミド結合分子CRBNの基質であるIKZF1/3およびCK1alphaが分解されても、アポトーシスを誘導しない細胞株を見出している。そこでレナリドミド感受性MM細胞株(KMS21, MUM24)および抵抗性MM細胞株(KMS26, KMS34)について、DNA microarrayを用いて遺伝子発現量差異をGene Set Enrichment Analysis (GSEA)した。その結果、レナリドミド抵抗性群にてエンリッチされた遺伝子セットとして8種類、レナリドミド感受性群においては1種類であった。そのうちMMに関する遺伝子セットである"ZHAN MULTIPLE MYELOMA MS UP"が抵抗性群において有意にエンリッチされており、この遺伝子セットに着目した。regular PCR法およびWB法を用いて、遺伝子発現量・タンパク質発現量を検討し、抵抗性MM細胞株において高発現している遺伝子として2種類を得た。それらの遺伝子のうち1つについて感受性株への過剰発現することでアポトーシスの抑制が、抵抗性株にノックダウンすることで部分的に細胞増殖抑制が認められた。今後は、まだ過剰発現およびノックダウンの検討を行っていないもう一つの遺伝子についても解析を行っていく必要がある。前者の遺伝子はエピジェネティクスに關与する遺伝子で、後者はMM細胞の生存に關与することが知られており、これらの遺伝子とレナリドミド耐性との分子機構を明らかにすることでIMiDs抵抗性難治性多発性骨髄腫に対する新しい治療法の開発につながることを期待できる。</p> <p>Multiple myeloma (MM) is a hematological tumor that is characterized by malignant plasma cells. Recently, prognoses of the MM patients have been significantly improved due to treatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) including lenalidomide. However, the prognosis of MM patients with cytogenetic abnormalities remains poor. In this study, we focused on the mechanism of IMiDs resistance in MM. Lenalidomide binds to E3 ubiquitin ligase CRBN, resulting in degradation of IKZF1/3 and CK1a, followed by cell death and/or suppression of proliferation. We identified the lenalidomide-resistant cell line, even if those substrates were degraded in lenalidomide stimulation. We examined gene profiles in lenalidomide-sensitive and -resistant cell lines using DNA microarray following GSEA. In GSEA, "ZHAN MULTIPLE MYELOMA MS UP" gene group is enriched in lenalidomide-resistant MM cells as compared to sensitive cell line. In the gene group, 2 genes were up-regulated under lenalidomide-resistant MM cells. We next attempted those genes-silenced or overexpressed in lenalidomide-resistant cells or -sensitive cells, respectively. In lenalidomide-sensitive MM cells with overexpressed one of them, lenalidomide-induced apoptosis was inhibited. Concordantly, the gene-silenced resistant MM showed suppression of the apoptosis. We need to reveal that other gene also regulated the sensitivity of MM cells to IMiDs in the future. The results will allow us to develop more effective drugs and therapy for IMiDs-resistant MM.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200126

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	薬学部	職名	助教	補助額	500（特B）千円
	氏名	市川 大樹	氏名（英語）	Daiju Ichikawa		
研究課題（日本語）						
難治性多発性骨髄腫における Lenalidomide 抵抗性機構の解明と治療法の開発						
研究課題（英訳）						
Elucidating the molecular mechanism of IMiDs resistance in relapsed/refractory multiple myeloma.						
1. 研究成果実績の概要						
<p>多発性骨髄腫(MM)は B 細胞の最終分化段階である形質細胞ががん化した難治性造血器腫瘍である。レナリドミドなどの免疫調節薬(IMiDs)の登場により予後の改善が認められているものの、これらをもってしても抵抗性を示す多発性骨髄腫症例が存在しており新規薬剤の開発が急務である。本研究では IMiDs 抵抗性を示す分子機序の解明を目的とした。我々はこれまでに、レナリドミド結合分子 CRBN の基質である IKZF1/3 および CK1alpha が分解されても、アポトーシスを誘導しない細胞株を見出している。そこでレナリドミド感受性 MM 細胞株(KMS21, MUM24)および抵抗性 MM 細胞株(KMS26, KMS34)について、DNA microarray を用いて遺伝子発現量差異を Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)した。その結果、レナリドミド抵抗性群にてエンリッチされた遺伝子セットとして 8 種類、レナリドミド感受性群においては 1 種類であった。そのうち MM に関する遺伝子セットである”ZHAN MULTIPLE MYELOMA MS UP”が抵抗性群において有意にエンリッチされており、この遺伝子セットに着目した。regular PCR 法および WB 法を用いて、遺伝子発現量・タンパク質発現量を検討し、抵抗性 MM 細胞株において高発現している遺伝子として 2 種類を得た。それらの遺伝子のうち1つについて感受性株への過剰発現することでアポトーシスの抑制が、抵抗性株にノックダウンすることで部分的に細胞増殖抑制が認められた。今後は、まだ過剰発現およびノックダウンの検討を行っていないもう一つの遺伝子についても解析を行っていく必要がある。前者の遺伝子はエビジェネティクスに関与する遺伝子で、後者は MM 細胞の生存に関与することが知られており、これらの遺伝子とレナリドミド耐性との分子機構を明らかにすることで IMiDs 抵抗性難治性多発性骨髄腫に対する新しい治療法の開発につながることを期待できる。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Multiple myeloma (MM) is a hematological tumor that is characterized by malignant plasma cells. Recently, prognoses of the MM patients have been significantly improved due to treatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) including lenalidomide. However, the prognosis of MM patients with cytogenetic abnormalities remains poor. In this study, we focused on the mechanism of IMiDs resistance in MM. Lenalidomide binds to E3 ubiquitin ligase CRBN, resulting in degradation of IKZF1/3 and CK1a, followed by cell death and/or suppression of proliferation. We identified the lenalidomide-resistant cell line, even if those substrates were degraded in lenalidomide stimulation. We examined gene profiles in lenalidomide-sensitive and -resistant cell lines using DNA microarray following GSEA. In GSEA, “ZHAN MULTIPLE MYELOMA MS UP” gene group is enriched in lenalidomide-resistant MM cells as compared to sensitive cell line. In the gene group, 2 genes were up-regulated under lenalidomide-resistant MM cells. We next attempted those genes-silenced or overexpressed in lenalidomide-resistant cells or -sensitive cells, respectively. In lenalidomide-sensitive MM cells with overexpressed one of them, lenalidomide-induced apoptosis was inhibited. Concordantly, the gene-silenced resistant MM showed suppression of the apoptosis. We need to reveal that other gene also regulated the sensitivity of MM cells to IMiDs in the future. The results will allow us to develop more effective drugs and therapy for IMiDs-resistant MM.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			