

Title	エピゲノム制御による難治性造血器腫瘍の治療法開発
Sub Title	Development of a treatment for refractory hematologic malignancy by targeting epigenomic regulation
Author	市川, 大樹(Ichikawa, Daiju)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2023
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2022. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>多発性骨髄腫(MM)は形質細胞ががん化した難治性造血器腫瘍であるが、レナリドミド(Len)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。しかしながらIMiDsに対して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ことから、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、Len抵抗性MM細胞株(KMS26,KM34)においてエピジェネティック因子であるChromodomain Y like 2(CDYL2)が高発現していること、CDYL2をLen感受性MM細胞株に発現させることでLenに対して感受性が低下することを見出している。そこでCDYL2がLen誘導アポトーシスに対してどのように抑制しているのかについて詳細な分子機序を解明するために、RNA-seq解析およびGSEAを行った。その結果、CDYL2(low)MM細胞株(KMS21, KMS21V)では、CDYL2(high)MM細胞株(KMS21 CDYL2 OE, KMS26)と比較して Interferon (IFN) responseに関する遺伝子セットが複数エンリッチされていた。さらに、IFN-betaと併用処理することで、Len耐性株においてLenに対する抵抗性が解除されることも見出した。一方、RNA-seq解析の結果より、Len感受性株からはIFN-alpha/beta/gammaの発現亢進は認められなかった。またLen感受性株では、Len処理によりcaspase-8が活性化され、アポトーシスが誘導されることが明らかとなった。これらの結果より内在性に自然免疫系のシグナルが活性化されることでアポトーシスを誘導していることが推測された。</p> <p>今後はIFNにより誘導される遺伝子(ISGs)とアポトーシスとの関連性に着目することで、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. We have previously found that Chromodomain Y like 2 (CDYL2), an epigenetic factor, is highly expressed in Len-resistant MM cell lines (KMS26 and KM34) comparison to Len-sensitive MM cell lines (KMS21, MUM24), and that ectopic expression of CDYL2 suppressed sensitivity to Len in Len-sensitive MM cell lines. To elucidate the molecular mechanism by which CDYL2 inhibits Len-induced apoptosis, we performed RNA-seq analysis and GSEA. We found that interferon (IFN) responses gene sets were enriched in CDYL2(low) MM cell lines (KMS21, KMS21V). Furthermore, we revealed that combination with IFN-beta restored Len-sensitivity in the Len-resistant cells. On the other hand, RNA-seq analysis showed that IFN-alpha/beta/gamma expression was not up-regulated in the Len-sensitive cells. In Len-sensitive cells, Len activated caspase-8 followed by inducing apoptosis. These results suggest that apoptosis is induced by intrinsic activation of innate immune signals. We need to reveal that ISGs 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	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2022000010-20220107">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2022000010-20220107</a>

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	300 (A) 千円
	氏名	市川 大樹	氏名 (英語)	Daiju Ichikawa		
研究課題 (日本語)						
エピゲノム制御による難治性造血器腫瘍の治療法開発						
研究課題 (英訳)						
Development of a treatment for refractory hematologic malignancy by targeting epigenomic regulation						
1. 研究成果実績の概要						
<p>多発性骨髄腫(MM)は形質細胞ががん化した難治性造血器腫瘍であるが、レナリドミド(Len)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。しかしながら IMiDs に対して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ことから、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、Len 抵抗性 MM 細胞株(KMS26,KM34)においてエピジェネティック因子である Chromodomain Y like 2(CDYL2)が高発現していること、CDYL2 を Len 感受性 MM 細胞株に発現させることで Len に対して感受性が低下することを見出している。そこで CDYL2 が Len 誘導アポトーシスに対してどのように抑制しているのかについて詳細な分子機序を解明するために、RNA-seq 解析および GSEA を行った。その結果、CDYL2(low)MM 細胞株(KMS21, KMS21V)では、CDYL2(high)MM 細胞株(KMS21 CDYL2 OE, KMS26)と比較して Interferon (IFN) response に関する遺伝子セットが複数エンリッチされていた。さらに、IFN-beta と併用処理することで、Len 耐性株において Len に対する抵抗性が解除されることも見出した。一方、RNA-seq 解析の結果より、Len 感受性株からは IFN-alpha/beta/gamma の発現亢進は認められなかった。また Len 感受性株では、Len 処理により caspase-8 が活性化され、アポトーシスが誘導されることが明らかとなった。これらの結果より内在性に自然免疫系のシグナルが活性化されることでアポトーシスを誘導していることが推測された。今後は IFN により誘導される遺伝子(ISGs)とアポトーシスとの関連性に注目することで、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. We have previously found that Chromodomain Y like 2 (CDYL2), an epigenetic factor, is highly expressed in Len-resistant MM cell lines (KMS26 and KM34) comparison to Len-sensitive MM cell lines (KMS21, MUM24), and that ectopic expression of CDYL2 suppressed sensitivity to Len in Len-sensitive MM cell lines. To elucidate the molecular mechanism by which CDYL2 inhibits Len-induced apoptosis, we performed RNA-seq analysis and GSEA. We found that interferon (IFN) responses gene sets were enriched in CDYL2(low) MM cell lines (KMS21, KMS21V). Furthermore, we revealed that combination with IFN-beta restored Len-sensitivity in the Len-resistant cells. On the other hand, RNA-seq analysis showed that IFN-alpha/beta/gamma expression was not up-regulated in the Len-sensitive cells. In Len-sensitive cells, Len activated caspase-8 followed by inducing apoptosis. These results suggest that apoptosis is induced by intrinsic activation of innate immune signals. We need to reveal that ISGs 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)			