



病態生理学講座 教授

服部 豊

ハットリ ユタカ

博士 (医学)

Professor
Division of Clinical Physiology and
Therapeutics

HATTORI Yutaka

M.D., Ph.D.

血液腫瘍学／分子・細胞生物学／分子標的療法／多発性骨髄腫

Hematologic oncology / Molecular & cellular biology / Molecular targeting therapy / Multiple myeloma

研究概要

造血器腫瘍（血液がん）は、薬物治療によって治癒が期待できる数少ない悪性腫瘍です。実際、白血病や悪性リンパ腫の約半数が化学療法により治癒可能になっています。その一方で、多発性骨髄腫は未だに治癒があり得ない絶対予後不良の造血器腫瘍です。近年、サリドマイドやその誘導体、抗体医薬などの開発により予後は改善しつつあるものの、多くの症例は早晩再発を来し死に至ります。その理由は、固形癌の転移の如く骨髄外に病巣（髄外病変）を作ったり、治療抵抗性を獲得するためと考えられます。私も今から20年前に、日本で最初のサリドマイド療法を行い、良好な治療効果を経験しました。残念ながらその時のほぼ全ての患者さんは再発を来されました。

我々の研究室では、このような造血器腫瘍の悪性化の分子機構を探り、さらにそれを克服する治療薬の開発にも挑んでゆきます。例えば、我々は骨髄腫細胞に固形癌に発現する上皮間葉系遺伝子群や細胞分化のプログラムに関わるいわゆる山中遺伝子の異所性発現を見出しています。すなわち、骨髄腫細胞は血液細胞から上皮間葉系細胞に脱分化し、悪性形質を獲得するのではないという作業仮説を提唱しています。

さらに、我々の研究室では、学内外の研究者とコラボレーションを行い、特に予後不良なハイリスク骨髄腫細胞のアポトーシス誘導を指標に種々の化合物ライブラリーのスクリーニングを行ってきました。例えば、前述のサリドマイドには常に催奇形性というリスクがついて参ります。しかし、スクリーニングを繰り返して催奇形性の責任分子 cereblonには結合しない新規化合物にたどり着くことができました。今後は、固形癌にも効果が期待できるかを検証を進めて行きます。いつの日にか、造血器腫瘍の患者全員が、薬物治療により天寿を全うできるようになることを夢見ています。

Hematological malignancy has come to be curable by pharmacotherapy. Actually, many patients with leukemia and malignant lymphoma appreciate long term survival. Despite of recent development of novel drugs, however, multiple myeloma is still incurable because the patients occasionally develop extramedullary diseases and become refractory to any therapeutic regimens. Two decades ago, I started thalidomide therapy for myeloma patients. After transient response, most patients relapsed sooner or later.

We have challenged to clarify the molecular mechanisms of malignant characteristics of myeloma such as extramedullary lesion and chemo-resistance. For example, we found ectopic expression of epithelial mesenchymal transition (EMT) genes or reprogramming genes (so called Yamanaka genes) in myeloma cells. These results suggested that myeloma cells trans-differentiated into cells having solid tumor phenotypes. This may relate to the malignant characteristics of myeloma.

In collaboration with outside laboratories, we have also screened various chemical libraries to discover novel myeloma drugs. For example, teratogenicity is always problematical in thalidomide therapy. After extensive screening, we have isolated a novel phthalimide-derivative, TC11, which exerts potent anti-myeloma effects without binding to a thalidomide-induced teratogenic molecule, cereblon. Our findings will be extended not only to myeloma but to solid tumors. We are dreaming cure of all malignant diseases by pharmacotherapy.

主な論文

- 1) Aida S, et al. Biochem Biophys Res Commun 493: 514-520, 2017. (新規フタルイミド体PEG-TC11の開発)
- 2) Suto Y, et al. Bioorg Med Chem Lett 27: 4558-4563, 2017. (天然物由来新規骨髄腫治療薬の開発)
- 3) Hattori Y, et al. Cancer Science;99:1243-1250, 2008. (日本で最初のサリドマイドの臨床研究)
- 4) Du W, Hattori Y, et al., Blood;109: 3042-3049,2007. (骨髄腫に対する肝細胞増殖因子の分子標的療法)

特許申請

- 1)特開2017-149658化合物もしくはその薬理的に許容される塩、抗腫瘍剤、又は活性酸素産生剤 H29.8.31公開
- 2)特願2016-207402フェニルフタルイミド修飾体及びそれを有効成分とする医薬組成物 H28.10.21出願
- 3)2012-159297多発性骨髄腫に伴う骨融解症状を診断するための診断剤及びその使用方法 H24.8.23公開

