



病態生理学講座 助教

市川 大樹

イチカワ ダイジュ

博士（薬学）

Assistant Professor
Division of Clinical Physiology and
Therapeutics

ICHIKAWA Daiju

Ph.D. in Pharmacy

多発性骨髄腫／分子・細胞生物学／
免疫学／Multiple myeloma／Molecular & Cellular
biology／Immunology／

研究概要

急性白血病や悪性リンパ腫患者の多くは治癒しますが、ハイリスク因子と言われるt(4;14)や17番染色体欠失を有する多発性骨髄腫(MM)に対してはサリドマイドやレナリドミドといったIMiDs、プロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブが使用されているものの未だ治癒には至らず、新しい診断・治療法の開発が切望されています。これまでに我々は、共同研究先である柳川弘志博士らにより合成された29種類のフタルイミド誘導体の中に強い抗腫瘍効果を示すTC11を見出しています。このTC11は*in vitro*のみでなくMM細胞株を異種移植したICR/SCIDマウスにおいても同様にMM細胞のアポトーシスを誘導することを示しています。さらに、TC11の結合たんぱく質として柳川博士らにより開発された*in vitro* virus (IVV)法により nucleophosmin1 (NPM1)や α -チューブリンの同定を行っています。レナリドミドはグルタルイミド環を介してcereblon(CRBN)というたんぱく質に結合することにより、新たに基質としてIKZF1/3やCK1 α と結合しユビキチン化依存的に分解をします。さらに、CRBNを介して催奇形性を有することが報告されています。しかしTC11はグルタルイミド環をもっておらず、CRBNに結合しないことやIKZF1/3やCK1 α といった基質の分解を誘導することもないことから、催奇形性を有していないことが推測されます。

我々はTC11がNPM1にどのように影響を与えるのか、NPM1ノックダウンMM細胞なども用いてNPM1の発現量、多量体形成、リン酸化といった視点で研究を行っております。さらに既存薬であるレナリドミドとの相違についても調べています。

この中で、レナリドミドに対して感受性を示さないMM細胞株も存在しており、レナリドミドに対して耐性を決定する機構についてDNA microarrayや2D-DIGEといった網羅的な解析を行っています。TC11はこの耐性MM細胞株においても有効性を示すことから、まったく違った機序で抗腫瘍効果を示していることが示されています。

TC11といった新規薬剤候補の標的分子やレナリドミド耐性機序の解明を行い、新規標的分子の同定についてチャレンジし、多発性骨髄腫のハイリスク症例に対して、催奇形性を有さず、より有効的で安全な薬剤の開発を目指しています。

Despite recent advances in the use of newly developed drugs including thalidomide and lenalidomide, and bortezomib, Multiple myeloma (MM) patients with high-risk cytogenetic aberration such as t(4;14) and/or deletion of chromosome 17 still show significantly poor prognosis. To overcome the situation, our co-worker, Dr. Yanagawa synthesized 29 phthalimide derivatives and screened their anti-tumor activity against MM cell lines, including those having high-risk cytogenetic changes. Among these derivatives, it is found that TC11 strongly inhibited tumor cell proliferation and also induced apoptosis *in vitro* and high-risk MM cells-xenografted ICR/SCID mice. Furthermore, nucleophosmin 1 (NPM1) and alpha-tubulin are identified as targets of TC11 using *in vitro* virus mRNA display developed by Dr. Yanagawa. A glutarimide moiety of lenalidomide binds to cereblon (CRBN), which is involved in thalidomide teratogenicity. However, TC11 does not have the moiety. In fact, TC11 does not bind to CRBN, suggesting that TC11 lacks *in vitro* teratogenicity.

We focus on how NPM1 is affected by TC11, for instance, expression levels, oligomerization, and/or phosphorylation. To this end we will test if TC11 induced apoptosis and mitotic abnormalities, generating NPM1-knockdown MM cell lines. The results will allow us to develop more effective drugs without teratogenic activity for high-risk MM.

主な論文

- 1) A novel phenylphthalimide derivative, pegylated TC11, improves pharmacokinetic properties and induces apoptosis of high-risk myeloma cells via G2/M cell-cycle arrest. Aida S, Hozumi M, [Ichikawa D](#), Iida K, Yonemura Y, et al.
- 2) NLR Nod1 signaling promotes survival of BCR-engaged mature B cells through up-regulated Nod1 as a positive outcome. Hayakawa K, Formica AM, Zhou Y, [Ichikawa D](#), Asano M, et al.

知的財産

出願番号: 特願2016-207402

発明者: 柳川弘志, 服部豊, [市川大樹](#), 他

「フェニルフタルイミド修飾体及びそれらも有効成分とする抗癌剤」