



病態生理学講座 専任講師

市川 大樹

イチカワ ダイジュ

博士（薬学）

Senior Assistant Professor
Division of Clinical Physiology and
Therapeutics

ICHIKAWA Daiju

Ph.D. in Pharmacy

マンツル細胞リンパ腫／分子・細胞生物学／免疫学

Mantle cell lymphoma／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、マンツル細胞リンパ腫(MCL)では標準治療が確立していません。MCLはB細胞性腫瘍の一つで、約90%が初発時に病期III, IVの進行期で生存期間中央値が3~5年と致死性の高い造血器腫瘍です。B細胞に発現しているCD20に対する抗体(Rituximab)やB細胞受容体下に存在する分子(ブルトン型チロシンキナーゼ: BTK)に対する薬剤(Ibrutinib)やCD19-CART療法などが開発され、一定の治療効果が認められています。しかしながらこれらの薬剤をもってしても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、MCLと同じくB細胞性腫瘍である多発性骨髄腫において、内在性dsRNAの発現が、免疫調節薬であるレナリドミドに対する薬剤感受性に関連していることを見出しています。この内在性dsRNAは、ヒトの進化の過程においてレトロウイルスなどの感染が幾度となく起こったことにより、ウイルスRNAがヒトゲノムに内在化されたものです。一般的にこの内在化されたレトロウイルス由来のRNAは、エピゲノム制御により発現が抑制されています。一部の抗がん剤では内在性dsRNAを発現を誘導させることで、がん細胞を細胞死に導き、またCD8T細胞を活性化させることで抗腫瘍効果を示すことが報告されています。

我々は内在性dsRNAに焦点を当て、どのような薬剤およびどのような機序で誘導されるのか、また内在性dsRNAの本体はいったい何であるのかを明らかにしていくことで、核酸を標的としたMCLなど難治性造血器に対する新規治療薬の開発に繋げていくことを目的としています。

Despite recent advances in the use of newly developed drugs including Bruton's tyrosine kinase inhibitor (BTKi; Ibrutinib), anti-CD20 antibody (Rituximab), and CD19 CAR-T cell therapy, mantle cell lymphoma (MCL) still show significantly poor prognosis. We have revealed that expression of endogenous dsRNA in MM is associated with sensitivity to IMiDs lenalidomide. In general, the expression of endogenous dsRNAs are suppressed by epigenetic regulation. It has been reported that some anti-cancer drugs induce the expression of endogenous dsRNA, which leads cancer cells to apoptosis and activates CD8 T cells, thereby exerting anti-tumor effects.

We focus on endogenous dsRNAs to elucidate what kind of drug induce endogenous dsRNAs by what mechanisms. The results will allow us to develop more effective nucleic acids drugs for hematopoietic malignancies including MCL.

主な論文

1) A phenylphthalimide derivative, TCII, induces apoptosis by degrading MCL1 in multiple myeloma cells. Ichikawa D, Nakamura M, Mruota W, Osawa S, et al. Biochem Biophys Res Commun. (2020).

2) Early Generated B-1-Derived B Cells Have the Capacity To Progress To Become Mantle Cell Lymphoma-like Neoplasia in Aged Mice. Hayakawa K, Formica AM, Nakano Y, Ichikawa D, et al. J Immunol. (2018).

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を有効成分とする医薬組成物」

