

# BCR-ABLのPHドメインを標的とした新規慢性骨髄性白血病治療薬の創製

## 1. 背景

慢性骨髄性白血病(CML)は、染色体の相互転座により生じる融合遺伝子産物BCR-ABLによって引き起される。

CMLの治療薬は主にTKI (チロシンキナーゼ阻害薬)が使われている。

### TKI治療薬の問題点

- ①TKIに耐性をもつ変異体の出現
- ②CML幹細胞には効果を示さない

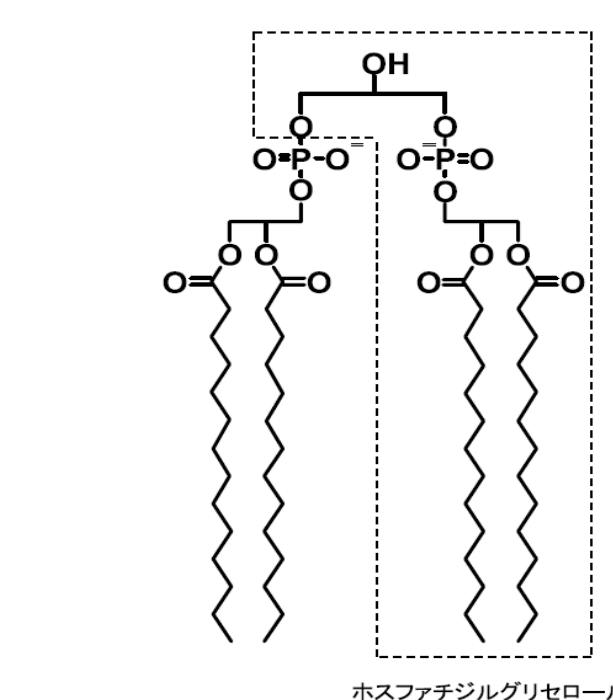
p210BCR-ABLのチロシンキナーゼとは異なる部位を標的とした治療薬の開発が必要

## 2. 研究の成果 1

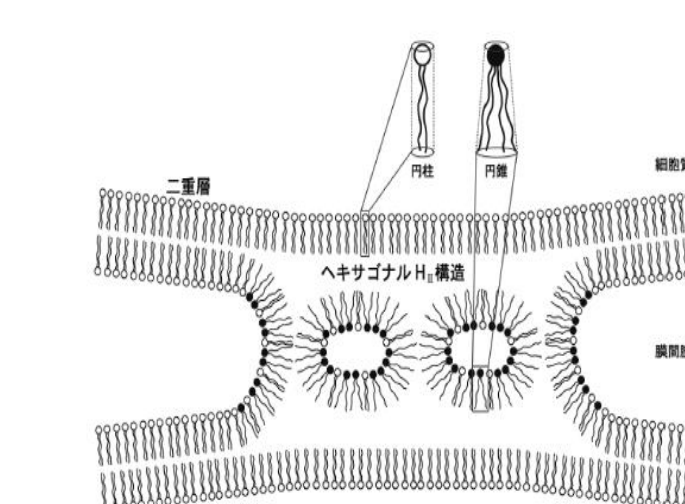
BCR領域のPHドメインはカルジオリピンと特異的に結合する。



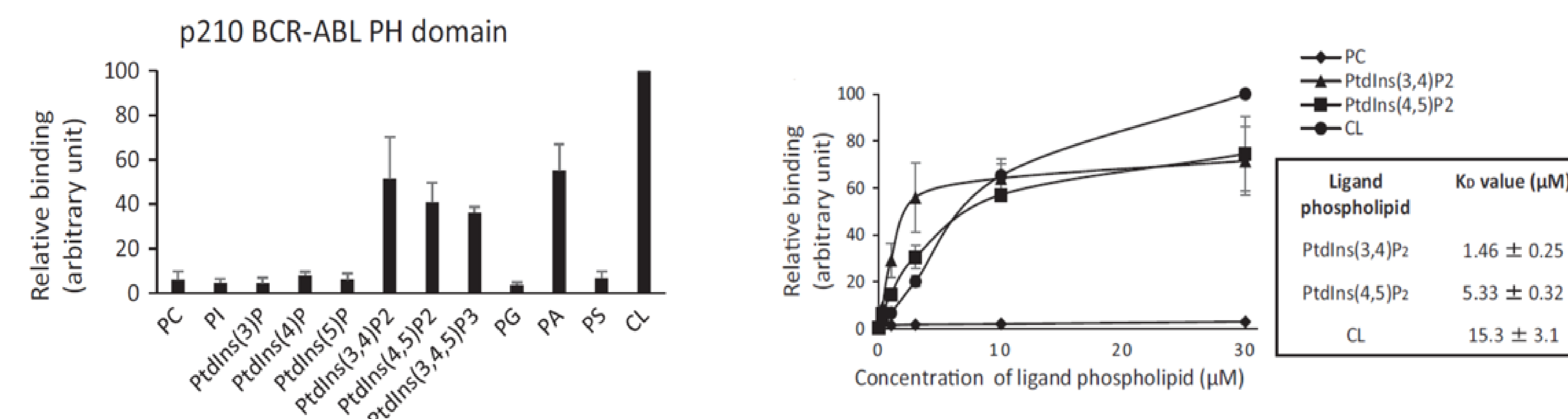
カルジオリピン (CL)



コンタクトサイトの構造



生化学 (2011) 第 83 巻 第 6 号より  
改変

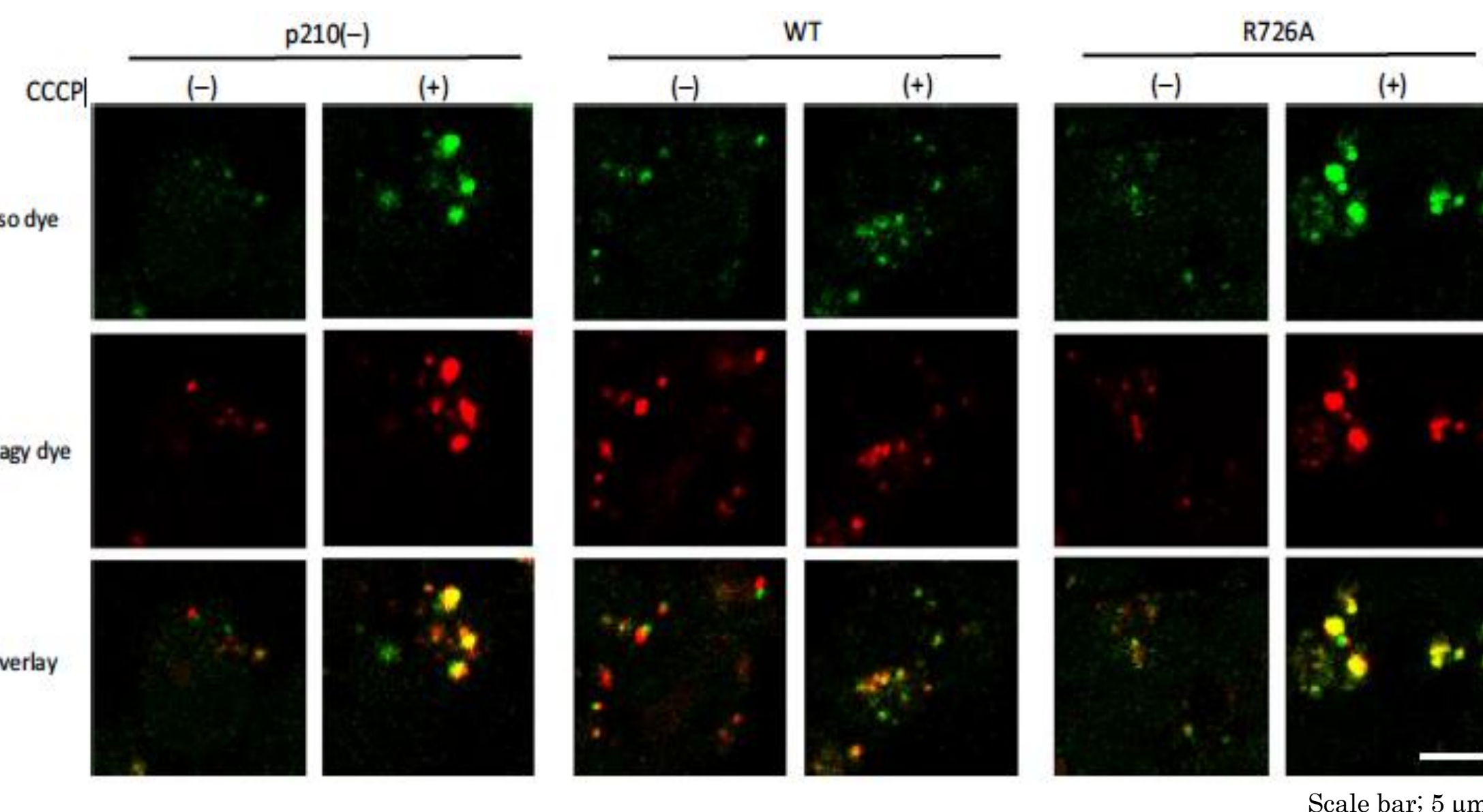
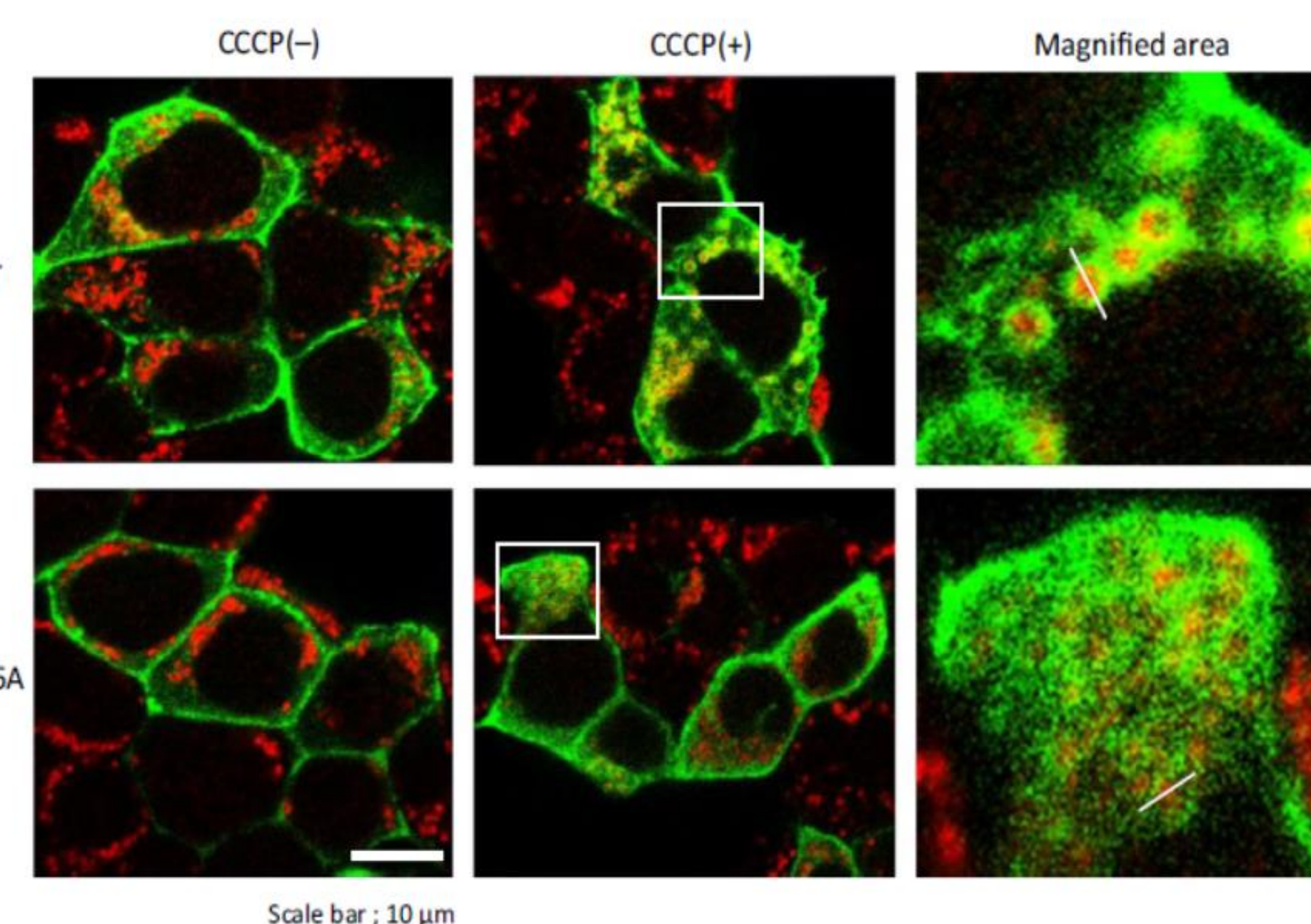


(Genes Cells. 2018;23:22-34)

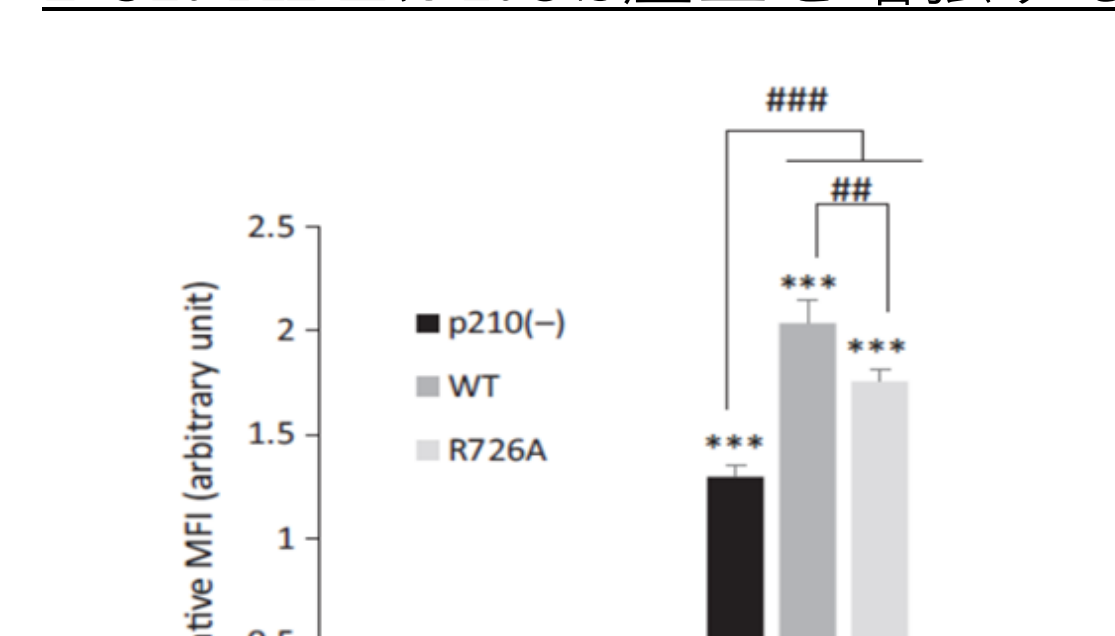
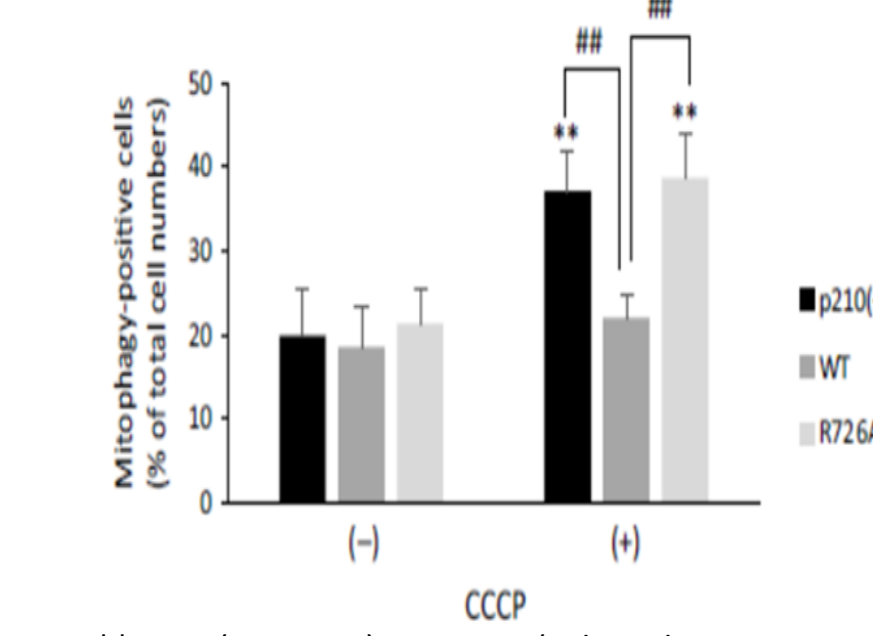
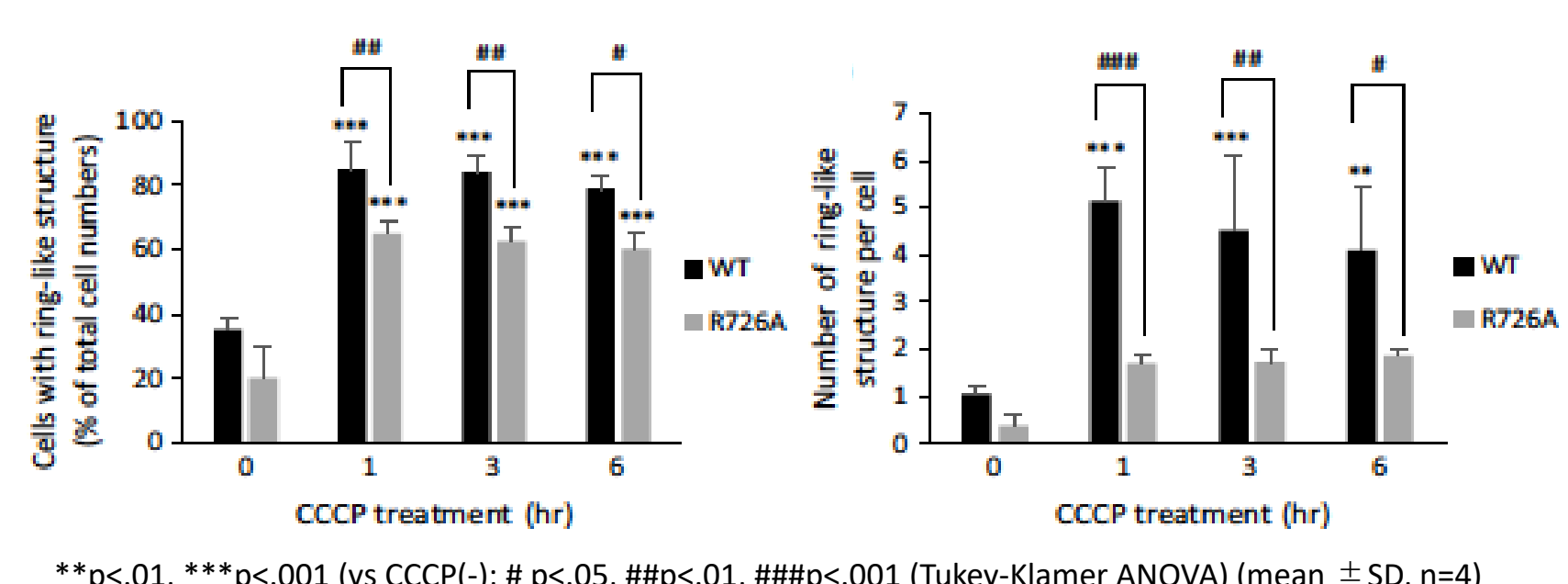
## 3. 研究の成果 2

BCR-ABLはPHドメイン依存的に障害ミトコンドリアへ移行する。

BCR-ABLはPHドメイン依存的にマイトファジーを抑制する。



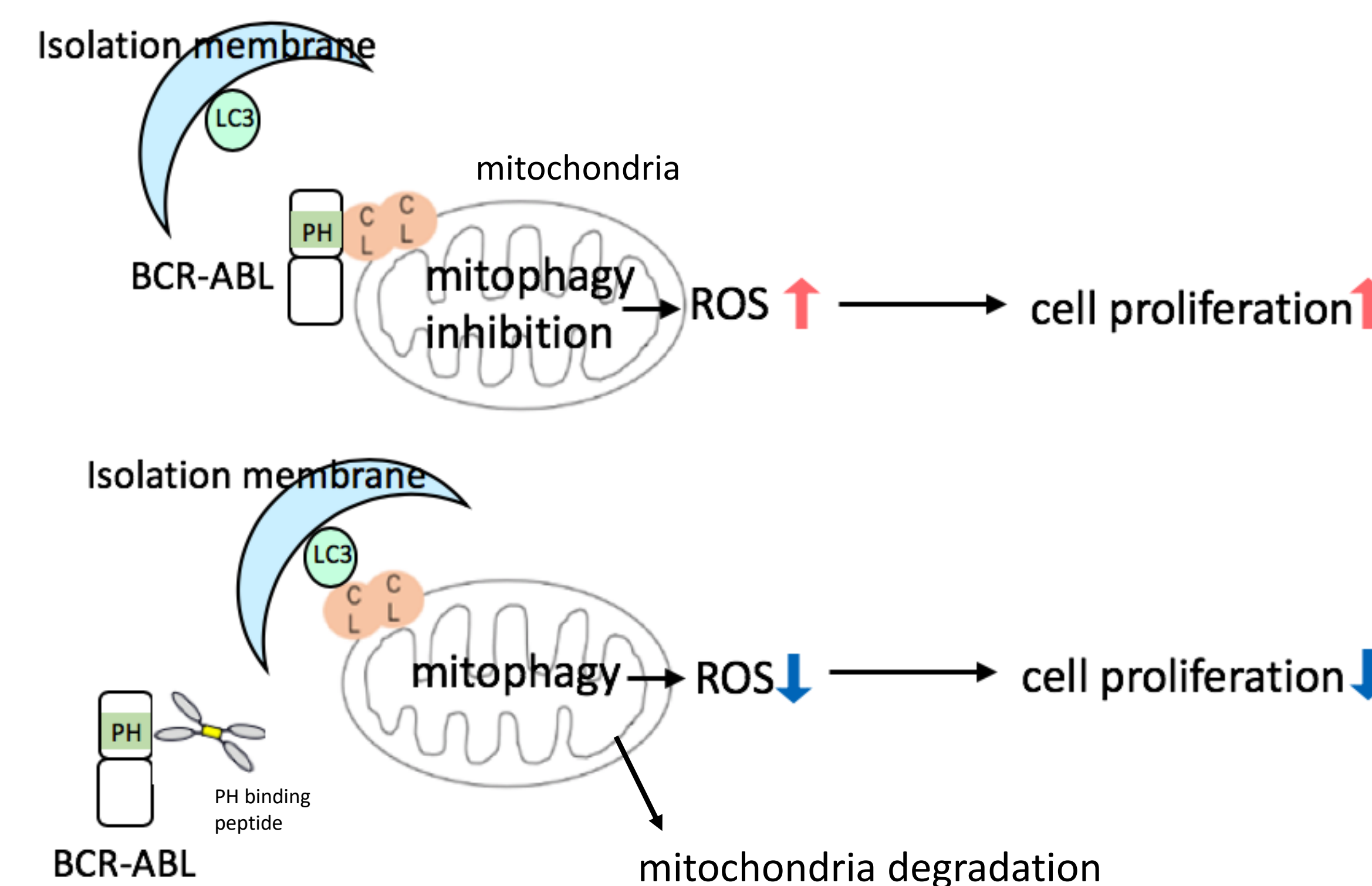
BCR-ABLはROS産生を増強する。



## 4. 新規CML治療薬創製のポイント

高レベルのROSは細胞増殖シグナルを亢進する。→過剰なROS産生を抑制することで治療効果が得られる。

CML慢性期患者由来の造血幹細胞では、健康者由来の造血幹細胞と比較して、  
 ・ミトコンドリアの膜電位が低下し、ROS産生の増加、遺伝的不安定性が亢進している。(Blood, 2012)  
 ・ミトコンドリアにおける好氣的代謝、酸化リン酸化が亢進している。(Nature.Med., 2017)  
 つまり、CML幹細胞では、不良ミトコンドリアに依存したエネルギー代謝が行われ、細胞が生存維持されている。  
 →BCRのPHドメイン依存的に引き起されるマイトファジー抑制を解除し、不良ミトコンドリアを分解することで、CML幹細胞を死滅できる。



\*\*\*p<.001(vs CCCP(-)condition) ; ##p<.01, ###p<.001 (Tukey-Kramer ANOVA) (mean ± SD, n=3)

