

JSH2024

(1) Pharmacogenomics in leukemia treatment 東大小児科 加藤先生

Pharmacogenomics (PGx)

6MP is used for ALL/LBL treatment

Some patients are very sensitive to 6MP

GWAS identified NUDT15 as a causative gene

NUDT15 mutations are frequently found in Japan

Risk factors for secondary malignant neoplasms (SMN): Irradiation, Alkylating agents, Topo-II inhibitor

NUDT15 variants high in SMN

Acyclovir and Ganciclovir are substrates of NUDT15

Patients with NUDT15 variant are resistant to cytomegalovirus infection

* 治療薬の効果が NUDT15 など遺伝子 variant によって変わってくるという話。おそらくこういうものはたくさんあるのだろうが、今後どこまで臨床に取り入れられるのか？

(2) MLL-rearranged leukemia がんセンター 横山先生

MLL-target genes: HOXA9, MEIS1 and MYC are downregulated during differentiation

MLL fusions interact with Menin and then, LEGEF

LEGEF has PWWP domain, which interacts with di-tri methylated H3K36

CXXC: binds to unmethylated DNA

MENIN-MLL interaction inhibitor: YKD-5062

YKD-5062 inhibits the colony formation of MLL-ENL cells, but not PWWP-added MLL-ENL

Effective NPM1c mutated PDX

MENIN is a tumor suppressor for multiple endocrine neoplasia type 1

Long term treatment may promote the development of secondary malignant neoplasms

* MLL-fusion gene が働くためには、CXXC domain を介した DNA 結合と、Menin-LEGEF 結合を使って、LEGEF の PWWP 領域を介した DNA 結合の両方が必要とのこと。なので、PWWP 領域を人工的に付加した MLL-ENL には、MENIN 阻害剤は無効。

(3) Chemo-free regimen for Ph+ ALL Dr. Nicolas Scotte MD Anderson

Ph+ (BCR-ABL+) Acute Lymphoblastic Leukemia の治療についての話

Hyper-CVAD + ponatinib: good response

Ponatinib vs imatinib ; ponatinib is better

治療3ヶ月後CMR(Complete Molecular Remission)を達成したPh+ ALLは、SCT(造血幹細胞移植)のbenefitなし

Blinatumomab (B細胞に発現するCD19とT細胞に発現するCD3に特異的に結合するBiTE) : R/R(再発難治性) Ph+ ALLに有効

Dasatinib + Blinatumomab: Molecular response 75%

再発は、CNS relapseが多い

IKZF1 deletion (IKZF1^{plus}) : worse response

現在のPh+ ALLに対するMD Andersonの基本治療方針

Dasatinib + Blinatumomab

CarT cell therapy as consolidation for high-risk (IKZF1^{plus}やCMRに入らない人) patients

* 抗がん剤を一切使わず、分子標的薬(BCR-ABL阻害剤)と免疫活性化治療(Blinatumomab & CarT)のみで根治が目指せるとのこと。これが今後のトレンドか。

(4) Selenoprotein-mediated redox regulation shapes cell fate of HSCs and mature lineages

青山先生 神戸先端研究センター

Selenoprotein: 分子中にセレノシステインを含むタンパク質、酸化還元酵素に多い。

Trsp KO mice: defective selenoprotein synthesis, impaired repopulation ability of HSCs, decrease of B cells, NRF2 activation and mimic aged phenotype

B cell phenotype: Maturation blockは加齢と共に悪化する。

Trsp KO proB/preB cells have the potential to differentiate into myeloid lineage

Vitamin E (抗酸化作用があることが知られている) can modulate the phenotype

(5) SLF2 and SMC5 variants cause segmented chromosomes and hematopoietic abnormalities

Shibata 先生 京都大学

Atelis syndrome

SLF2 key player in DNA double-strand breaks

SLF2 is upregulated in older HSCs

SLF2/SMC5 protects DNA damage?

SLF2 mutant iPS → impaired proliferation, increased DNA damage, p53 activation

SLF2/SMC5 should be included in gene panel for IBMFS and pediatric MDS.

先天性骨髄不全症候群の新しい原因遺伝子

(6) 越智先生 京大

ATAC-seq で AML を分類。

HOX up など特徴的な発現に対応する Enhancer を同定

ゲノム解析だけでなく ATAC を併用してエピゲノム情報を加えると、より良く AML を分類できる。→ 形態+ゲノムでは駄目なのか？

(7) 富樫先生 金沢大学

Hemophilia B mice treated with AAV vector

AsCas12f といういろいろ改善した Cas12 を使用。

(8) 中島先生 慶応大学

PRDM1 disruption to make memory-like NK cells

PRDM1 (tumor suppressor in NK lymphoma) KO CAR-NK cells show durable anti-tumor efficacy (NK 細胞は、PBSC 由来, CB でも良いだろうとのこと)

PRDM1 KO induces memory like NK cells CD62L+CD69- population

Memory related genes IL7R, TCF7, MYB up

Exhaustion related genes TIM3, CD69 down

NK 細胞を in vivo で働かせるためには、Chimeric cytokine receptor を発現させる必要あり (IL-15 でも良い?)

*NK lymphoma で Tumor suppressor として考えられている gene を KO すれば、Car-NK が持ちするのでないかとの発想で、PRDM1 を KO したとのこと。この発想なら NK-92 でも良い気もするが…

Cas13 等で TP53 などを transient に落とすのはどうか？

(9) 京大 江藤先生

In vitro generation of platelets from iPS cells

1 回目の臨床試験では十分に血小板が増えなかったようだが、quality をあげる方法を工夫して再チャレンジする予定とのこと。単に培養するのではなく、流れを生み出すタンクで培養することで、Mk から血小板産生が促進されるとのこと。

(10) University of Bristol, Dr. Jan Frayne

In vitro generation of RBCs

Adult Erythroblast に Tet-On E6/E7 を導入し、Doxycyclin(Dox)を加えて Erythroid progenitor の状態で増やし、Dox を抜いて赤血球分化を誘導するという方法で人工赤血球を作成。輸血にも使えそう。また、B サラセミアなどいろいろな赤血球疾患の病態解析にも有用。

(11)東大 黒川先生

Mass production of neutrophils from iPSC.

iPS → Myc + BMI1 + BCL-XL → Neutrophil progenitor

Myc/BMI1 は、江藤先生の血小板と同じ、さらに BCL-XL を加えることで、Neutrophil progenitor ができるらしい。CEBPA を発現させると monocyte 系へ。

* Tet-on で一時的に発現させることが大事。Cas13-degron でも代用できそう。

(12) Stanford Univ. Kyle Loh 先生

Lineage tracing: Artery EC が血液細胞の由来とのこと。

なぜ Vein ではなく、Artery なのか？

造血発生を完全に再現することを目指し、iPS → primitive streak → mesoderm のような感じで、HLF+ HOX5-10+ の HSPC を作ることに成功。

ただし、移植して長期造血再構築はできず、完全な HSC ではない。