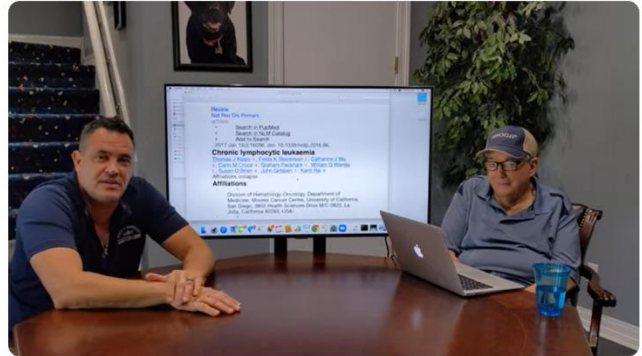


《Lukemia：白血病》

Shawn：アロガの科学部門最高責任者ビル・マナカー博士に、白血病について話してもらいます。

Dr. Bill：興味を引いたので、この論文をついさっき読んでいました。これは2017年1月に発表されたもので、白血病について書いてあります。このような論文を見るときはいつも leukemia が英国式で書かれているので、間違いなく英国の寄稿者がいます。この論文は英国の雑誌で発表されています。そしてトップランクのがんセンターがたくさん参加していて、これは本当に重要なことです。



Review > Nat Rev Dis Primers. 2017 Jan 19;3:16096. doi: 10.1038/nrdp.2016.96.

Chronic lymphocytic leukaemia

Thomas J Kipps¹, Freda K Stevenson², Catherine J Wu³, Carlo M Croce⁴, Graham Packham², William G Wierda⁵, Susan O'Brien⁶, John Gribben⁷, Kanti Rai⁸

Affiliations — collapse

Affiliations

- 1 Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Moores Cancer Centre, University of California, San Diego, 3855 Health Sciences Drive M/C 0820, La Jolla, California 92093, USA.
- 2 Southampton Cancer Research UK Centre, Cancer Sciences Academic Unit, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK.
- 3 Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, USA.
- 4 Department of Molecular Virology, Immunology and Medical Genetics, Ohio State University, Columbus, Ohio, USA.
- 5 Department of Hematology, MD Anderson Cancer Centre, Houston, Texas, USA.
- 6 Division of Hematology, Department of Medicine, University of California, Irvine, California, USA.
- 7 Department of Haemato-Oncology, Barts Cancer Institute, Queen Mary University of London, London, UK.
- 8 CLL Research and Treatment Program, Feinstein Institute for Medical Research, Northwell Health, New Hyde Park, New York, USA.

PMID: 28102226 PMCID: PMC5336551 DOI: 10.1038/nrdp.2016.96
Free PMC article

Abstract

Go to: ▶

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is a malignancy of CD5⁺ B cells that is characterized by the accumulation of small, mature-appearing lymphocytes in the blood, marrow and lymphoid tissues. Signalling via surface immunoglobulin, which constitutes the major part of the B cell receptor; and several genetic alterations play a part in CLL pathogenesis, in addition to interactions between CLL cells and other cell types, such as stromal cells, T cells and nurse-like cells in the lymph nodes. The clinical progression of CLL is heterogeneous and ranges from patients who require treatment soon after diagnosis to others who do not require therapy for many years, if at all. Several factors, including the immunoglobulin heavy-chain variable region gene (*IGHV*) mutational status, genomic changes, patient age and the presence of comorbidities, should be considered when defining the optimal management strategies, which include chemotherapy, chemoimmunotherapy and/or drugs targeting B cell receptor signalling or inhibitors of apoptosis, such as BCL-2. Research on the biology of CLL has profoundly enhanced our ability to identify patients who are at higher risk for disease progression and our capacity to treat patients with drugs that selectively target distinctive phenotypic or physiological features of CLL. How these and other advances have shaped our current understanding and treatment of patients with CLL is the subject of this Primer.

これはカルフォルニアのラ・ジョラにあるがんセンター、次は UK のサウサンプトンのがんセンター、ボストンのマサチューセッツにあるダナ・ファーマーがんセンターは英国とつながりがあります。オハイオのコロンブスにあるウイルス免疫学がんセンター、そして MD アンダーソンがあります。白血病は血液のがんなのでカルフォルニアには血液学部門があります。ここにもうひとつ UK のがんセンター、そしてニューヨーク。誰がビックネームなのかはとても重要で、私は論文を選ぶときに重要視しています。彼らは化学療法について討論していますが、よい仕事をする良いチームがありません。しかし、彼ら専門家が集まって、必要なのはある種の薬か bcl2 を標的にして阻害する何らかの方法だと言っています。

Bcl2 とは、B cell leukemia (B 細胞白血病) の意味で、このファミリーで最初に発見されたものです。すべてのがん、すべてのがん細胞はこのタンパク質を作っていて、白血病では bcl2 タンパク質でいっぱいになっていることを発見しました。

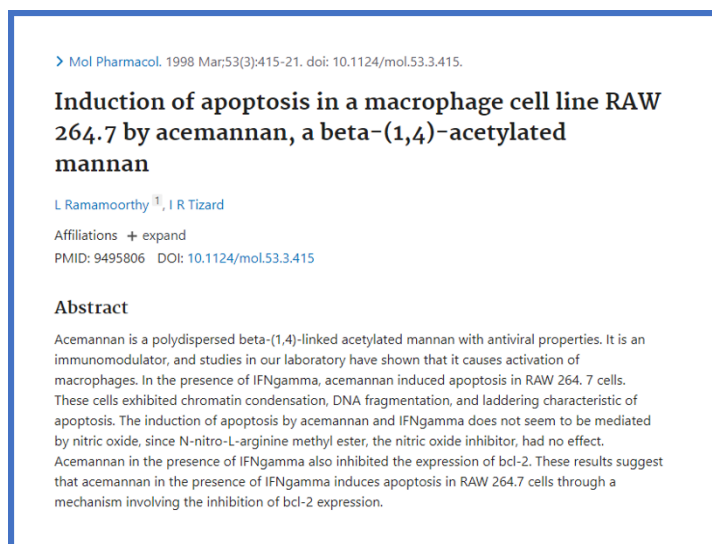
概要

慢性リンパ性白血病(CLL)はCD5+ B細胞の悪性腫瘍であり、血液、骨髄、リンパ組織における小型で成熟した外観のリンパ球の蓄積を特徴とする。B細胞レセプターの主要部分を構成する表面免疫グロブリンを介したシグナル伝達といくつかの遺伝子変化が、CLL細胞と間質細胞、T細胞、リンパ節のナース様細胞などの他の細胞型との相互作用に加えて、CLL発症に関与している。CLLの臨床経過は不均一であり、診断後すぐに治療を必要とする患者から、治療が必要であっても何年も治療を必要としない患者まで様々である。免疫グロブリン重鎖可変領域遺伝子(IGHV)の変異状態、ゲノムの変化、患者の年齢、合併症の有無などいくつかの因子を考慮し、化学療法、化学免疫療法、および/またはB細胞受容体シグナル伝達やBCL-2のようなアポトーシス阻害剤を標的とする薬剤を含む最適な管理戦略を決定する必要がある。CLLの生物学的研究により、疾患進行のリスクが高い患者を同定する能力や、CLLの特徴的な表現型や生理学的特徴を選択的に標的とする薬剤で患者を治療する能力が飛躍的に向上した。これらやその他の進歩が、CLL患者に対する現在の理解と治療をどのように形成してきたかが、本稿の主題である。

Shawn：つまり、細胞は bcl2 タンパク質を作り、そのタンパク質がアポトーシスを抑制していることで細胞は生きながらえているということですか？

Dr. Bill：まさしくその通りです。彼らが今探しているのは、bcl2 を阻害する方法です。世界トップレベルの専門家たちを見ていると、ある話を思い出します。私の幼馴染で親友の彼は、家具職人でした。本当にいいやつで、たくさんの女の子と付き合ってくれどうまくいかず、結局結婚はしなかつたんです。彼の姉 (or 妹) が白血病に倒れて、私たちは MD アンダーソンを知っていたので、みんな心配したんです。ちょうどその頃、私はアロエ入りドリンクを初めて開発したところで、うまくいくと思いました。心配することはない、マクロファージが刺激されることはわかっているから、たぶん役に立つと思いました。彼はなんでもやりたがっていて、彼女のためにアロエドリンクを買い

ました。彼女は飲むことができました。そして、MD アンダーソンで最新の治療を受け、少し後で聞いた話では寛解したそうです。彼から姉（or 妹）の名前を聞くこともなかったけれど、20 年後くらいに彼が遺伝的に同じ白血病になってしまったんです。彼は私のところに来て、君が姉（or 妹）を救ってくれたんだと言いました。私が、姉（or 妹）さんが MD アンダーソンに行ったことは知らなかったよと言うと、あそこにいた 200 人くらいの人たちはみんな死んでしまったよ、化学療法を受けたいので、彼女を救ってくれたアロエ製品を持っていこうと思っているんだと言いました。彼は 60 代でした。私は主治医に話をしてくれないか？と聞いたんです。彼は、いいよ、私もアロエが効いているかどうか知りたいからと。彼らはアロエを摂り始め、彼の血液化学は良い方にいました。彼の主治医は、たぶんたまたまだろうね、半年後には化学療法が必要だと言いました。彼の義理の母親が同じがんに罹ってしまいました。私と同じものを彼女にも摂らせたいと言っていました。とにかく、彼は化学療法を受けようとしなかったので、死を待つためにホスピスに移されました。彼は 12 年後にホスピスで亡くなりました。彼はよくやりましたよ。



さて、ここで言われていることは、bcl2 をブロックする何かを見つける必要があるということです。私の友だちは何を摂っていたのでしょうか？

この研究は、1998 年にテキサス A & M 獣医学センターで行われたものです。先ほどの論文は 2007 年でしたから、30 年近く前のことになります。彼らが発見したのは、アセマンナンが bcl2 を阻害するということです。だから今はアセマンナンがどのように作用するのかがわかります。凄いことです。私たちは、A & M が世界最大の獣医学部であり、おそらく多額の資金を持っていることを知りませんでした。この分析がどんな意味を持つのか、本当のところはわからなかったけれど、もしかしたら白血病か何かに効くかもしれないとわかったんです。それから 30 年後、すべてが一致しました。

Shawn：なんて凄いんでしょう。友だちがより長く生きられたのは素晴らしいことで、その話をしてくれてありがとう。

β -(1,4)-アセチル化マンナンによるマクロファージ 細胞株RAW 264.7のアポトーシス誘導

概要

アセマンナンは β -(1,4)-結合のアセチル化マンナンであり、抗ウイルス作用を有する。アセマンナンは免疫調節物質であり、我々の研究室では、アセマンナンがマクロファージの活性化を引き起こすことを明らかにしている。IFN γ の存在下で、アセマンナンはRAW 264.7細胞にアポトーシスを誘導した。これらの細胞は、アポトーシスに特徴的なクロマチン凝縮、DNA断片化、ラダー化を示した。一酸化窒素阻害剤であるN-ニトロ-L-アルギニンメチルエステルは効果を示さなかったことから、アセマンナンおよびIFN γ によるアポトーシスの誘導は、一酸化窒素を介するものではないようである。IFN γ 存在下でのアセマンナンもまた、bcl-2の発現を阻害した。これらの結果は、IFN γ 存在下でのアセマンナンが、bcl-2の発現阻害を含むメカニズムを通して、RAW 264.7細胞にアポトーシスを誘導することを示唆している。

この資料を提供するにあたって

動画の内容を理解するため、個人的に翻訳したものです。

誤訳等があっても責任は負いかねます。

作成 堺晶子