The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | CXCR4に関連するCML前駆細胞の骨髄遊走,定着機構の解明とその治療的応用 |
| Author(s) | 田部, 陽子 |
| Citation | 癌と人. 2011, 38, p. 42-43 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/16577 |
| rights | |
| Note | |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

# ＣＸＣＲ４に関連するＣＭＬ前駆細胞の骨髄遊走，定着機構の解明とその治療的応用

田　部　陽　子*

従来の抗癌剤治療は，癌細胞と正常細胞の選択性に乏しいために正常細胞にも強い細胞毒性を示します。再発を繰り返す中で，抗癌剤に対する耐性を獲得する場合も多く，抗癌剤治療の改良とともに方向性の転換が図られてきました。こうした中で，現在では，癌細胞内の特定の分子をピンポイント標的としてその機能を修飾する分子標的薬剤の開発が進み，臨床で効果を発揮しています。

この分子標的治療の概念は，癌の分子基盤の解明が進む中で生まれました。白血病細胞は，生存，増殖亢進，自己複製，分化異常という特徴を持ちますが，それぞれ特定の遺伝子異常や蛋白シグナルの異常が関与します。正常造血細胞が悪性腫瘍化する多段階発癌過程には，鍵となる遺伝子の突然変異が存在し，増殖シグナルの自己充足，増殖抑制シグナルへの不応答，アポトーシスの回避，分化成熟能の喪失，骨髄微小環境での定着，などが生じます。白血病は，複数の遺伝子の異常が重なって発症し，総じて「無秩序な増殖」という特徴を示しますが，その表現型はがん種や個々のケースによって様々に異なり，分子レベルでの異常も様々です。そこで，正常細胞には毒性を示さず癌細胞に対して選択的に作用する分子標的治療薬の開発には，主要正常組織で発現が低く，癌細胞に選択的に高発現する標的分子の同定と作用機構の解明が不可欠です。

悪性腫瘍化に関わる分子異常が特異的である場合には，その分子の機能を阻害することで増殖の抑制やアポトーシスの誘導が可能となります（分子標的療法）。造血器腫瘍では，この分子標的療法がいち早く導入され，治療成績は目覚しく向上しています。代表的な分子標的治療薬として，慢性骨髄性白血病 (CML) に特異的に発現する $p210^{BCR/ABL}$ を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤イマチニブがあります。しかし，耐性や骨髄残存・再発の問題は残されており，新たな分子標的を視野に入れた多剤併用療法の進展と同時にそれら分子標的の検出法（分子診断法）のさらなる開発が待たれます。

白血病細胞の残存は，骨髄の特殊な微小環境内でおこるため，この残存システムを知ることは，治療と診断のいずれにも重要です。骨髄微小環境の中で，白血病幹細胞や白血病前駆細胞が抗癌剤治療後も，骨芽細胞を中心とする骨髄間質細胞との相互作用のもとで残存し，自己複製と増殖を遂げて再発にいたります。私共は，癌化に関連するシグナル因子や白血病細胞の増殖の場である骨髄微小環境に注目し，白血病細胞における複数の常軌を逸した増殖関連経路の解明を進め，新たな分子標的治療と診断の選択肢を増やすことを目指してきました。その中で，骨髄微小環境において骨髄間質細胞が産生するサイトカインや接着因子が，骨髄に定着する白血病細胞の生存シグナルの活性化に関与することを明らかにしてきました。

本研究では，CML 細胞の骨髄残存根絶を目指した治療戦略にも，骨髄間質細胞をターゲットとする概念を加える必要があるという考えのもとで，骨髄間質細胞が分泌する代表的ケモカインである CXCL12 とその受容体の CXCR4 に注目しました。骨髄微小環境内で生じる抗がん剤耐性化に CXCL12/CXCR4 経路が関与していることは多発性骨髄腫，急性骨髄性白血病 (AML) およびリンパ性白血病においては，す

でに報告されていますが，CML に関しては，間質細胞との相互作用が希薄であるという事実から十分に検討されてきませんでした。CML 細胞では，骨髄への遊走，定着機能が $p210^{BCR/ABL}$ によって抑制されています。私共は，① 白血病細胞の骨髄ホーミングに必須であるケモカイン受容体 CXCR4 の発現が CML 細胞で低下し，イマチニブによる $p210^{BCR/ABL}$ チロシンキナーゼ阻害が CXCR4 の機能回復と骨髄定着に寄与していることを明らかにし，② CML 細胞において，イマチニブ等のチロシンキナーゼ阻害剤が，骨髄微小環境下で CXCL12/CXCR4 シグナル経路の活性化を誘導し，骨髄間質細胞への遊走能亢進機序を解明しました。すなわち，CXCL12/CXCR4 シグナル経路の活性化には，$p210^{BCR/ABL}$ の標的であるチロシンキナーゼ Lyn と CXCR4 が脂質ラフトとよばれる細胞膜上の微小分画上で結合することが必要であることを明らかにしました。これらの知見より，CML 細胞の骨髄残存を阻止し，再発を防ぐためには，CXCR4 の直接阻害のみでなく，Lyn の阻害が有効であり，脂質ラフト内のコレステロール成分も新たな標的となる可能性が示唆されます。

今後も，白血病細胞の生存・増殖に作用する因子とその作用機序を明らかにし，より効果的な診断，治療，予防を含めた癌医療の新たな展開に寄与していきたいと考えています。

最後になりましたが，本研究の遂行にあたり，大阪癌研究会から平成 21 年度一般学術研究助成を賜りましたことを深く感謝いたします。貴財団の益々の御発展を祈念いたします。

---

＊順天堂大学医学部臨床検査医学講座
平成 21 年度一般学術研究助成金交付者