

Title	転写因子GATA1の機能破綻に起因する急性巨核芽球性白血病発症メカニズムの解析
Author(s)	清水, 律子
Citation	癌と人. 2011, 38, p. 40-41
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20483
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

転写因子 GATA1 の機能破綻に起因する 急性巨核芽球性白血病発症メカニズムの解析

清水 律子*

私たちは、常に活性酸素や紫外線、放射線や化学物質などに暴露されています。そのため、細胞の遺伝子情報を支える DNA は日常的に傷つけられていますが、DNA の傷を修復する複数の経路が細胞自身にそなわっているため、多くの場合は重大な後遺症を残すことはありません。また、その修復機構の限界を超えてしまうような傷をおってしまった場合、個体や組織に DNA 損傷の影響を残さないように、その細胞は自発的に細胞死を起こして自らを淘汰します。がんは、何らかの原因でこのような防御機構が破綻した細胞に、さらに分化・増殖制御の破綻を惹起する遺伝子変異が蓄積して発症すると考えられています。

造血幹細胞から成熟した血球が過不足なく産生されるためには、細胞の増殖に関わる遺伝子、分化に関わる遺伝子、細胞死に関わる遺伝子などが、血球分化のそれぞれの段階で正しく制御されることが必要です。GATA1 は、このような複数の遺伝子の発現を包括的に制御して、赤血球や巨核球・血小板産生を担っている鍵となる転写因子です。近年、この GATA1 が正しく機能しない状態が、白血病発症の素地を作ることがわかってきました。

GATA1 は赤血球や血小板産生に重要なので、GATA1 が発現していない造血幹細胞からは赤血球や血小板はできません。GATA1 遺伝子は X 染色体上にあるので、遺伝子操作により GATA1 をほとんど発現しないマウスを作成すると、雄 (X/Y) マウスは胎生致死となります。一方、雌 (X/X) マウスの場合、2 本ある X 染色体の一方は不活化しているため、GATA1 遺伝子が傷ついている X 染色体が不

活化して、正常の X 染色体が活性化している造血幹細胞からは赤血球や血小板がきちんと産生されます。ですから雌マウスは出生し、子どもを生むことができます。ところが、この雌マウスは高頻度に赤血球系の白血病を発症しました。これは、正常の X 染色体が不活化して GATA1 が正しく発現していない造血幹細胞が、その赤血球分化の途中で分化できなくなり、細胞死もできず、成熟もできないままに存在し続けることに起因していました。このように未熟な状態のまま不安定に生存している細胞には、さまざまな変異が蓄積しやすく、白血病発症に繋がったのだと考えられます。

このように、GATA1 は造血系に非常に重要な転写因子であるにもかかわらず、その異常が関与した白血病が初めて報告されたのはつい近年のことです。2002 年に、ダウン症候群 (21 トリソミー) に随伴する巨核芽球性白血病でアミノ末端領域を欠失した短型 GATA1 が発現していることが報告され、白血病発症における GATA1 機能異常が一躍注目を浴びてきました。その後、GATA1 遺伝子異常と白血病との関連についての研究が進展し、前白血病病態である未熟な巨核球の異常蓄積にも GATA1 異常が関与していることが明らかになりました。一方、非ダウン症患者の巨核芽球性白血病では GATA1 遺伝子異常はまれにしか見いだされなかったため、このダウン症候群に随伴する白血病の発症には、21 番染色体のトリソミー変異を基盤として、GATA1 機能異常が加わって前白血病病態が構築され、さらに遺伝子異常が蓄積して白血病を発症するという、“多段階白血病発症機構”がその本体にあると考えられてき

ました。

ところが、遺伝子操作により、ヒトと同様の *GATA1* 遺伝子変異をもつマウスを作成したところ、すべてのマウスにおいて上述の前癌病態に類似した症状が観察され、しかも、一部のマウスで巨核芽球性白血病を発症しました。このマウスは、*GATA1* 遺伝子に傷がついていますが、21 トリソミーはありません。すなわち、*GATA1* 単独の機能異常でも未熟な巨核球の分化異常と異常蓄積を引き起こすことができるということです。このように不安定に蓄積した未熟な巨核球に、さらに遺伝子変異が蓄積して白血病発症に繋がったのだと考えられます。ダウン症候群患児に *GATA1* 遺伝子変異が高頻度にかかる理由はまだ分かっていませんが、この白血病発症には第一義的に *GATA1* の機能異常が関与していると考えられます。

前述のように、*GATA1* は、赤血球や巨核球造血の恒常性維持には欠くことのできない転写因子です。そして、その特異的な機能異常（発現量低下と短型変異）が、それぞれ赤血球系列と巨核球系列の未熟な前駆細胞の異常蓄積を引き起こすことは非常に興味深いことです。また、異なったメカニズムにより引き起こされた前白血病状態であるにもかかわらず、何れの場合も

GATA1 単独の機能異常では白血病発症には至らず、白血病発症にはさらなる遺伝子変異の蓄積が必要である点にも着目すべき、と思います。

現在の白血病治療は、白血病細胞に障害をあたえる強力な化学療法が主流ですが、このような薬剤は正常の細胞へも大きな障害を与えます。しかも、検査上は完全に淘汰できたかのように見えても、隠れて残存していた白血病細胞が芽となって再発する可能性が高いため、副作用の大きい化学療法を繰り返す必要があるのです。一方、近年の医学の進歩により、一部の白血病では白血病発症の分子病態が明らかにされ、白血病細胞と正常細胞と違いに的を絞った治療法（分子標的治療）が開発されつつあります。私は、白血病の発症メカニズムを丹念に調べ、明らかにしていくことにより、一つでも多くの白血病を根治することを目標にして研究を進めたいと考えています。

最後になりましたが、本研究を遂行するにあたり、財団法人大阪癌研究会から研究助成を賜りましたことを深く感謝致します。

*東北大学大学院医学系研究科病態検査学分野
平成21年度一般学術研究助成金交付者