OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	白血病発症における転写因子Evi-l isoformの生理的意義
Author(s)	合山, 進
Citation	癌と人. 2010, 37, p. 45-46
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23540
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

白血病発症における転写因子 Evi-1 isoform の生理的意義

合　山　　進*

近年の治療法の発達にも関わらず，急性白血病の治癒率は2，3割にとどまっています。従来の化学療法の組み合わせによる治療成績の改善は限界に達しており，治癒率の更なる向上のためには，白血病の病態生理に基づいた革新的な治療法の開発が必要です。われわれは以前より転写因子による造血細胞，白血病細胞の制御機構に関する研究を進めており，それらの知見を生かして，転写因子を標的とした新たな治療戦略の開発に努めています。

われわれの体内に様々な血液細胞をバランスよく供給するためには，多くの遺伝子発現を調節する役目を担う造血系転写因子が正しく働く必要があります。染色体転座や遺伝子変異などによってこれらの転写因子に異常が生じると，血液細胞の分化と増殖のバランスが崩れ，結果として白血病をはじめとする様々な血液疾患の発症につながります。Evi-1 は急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群で高頻度に活性化されている転写因子であり，白血病難治性の鍵を握る分子として注目されています。また，われわれは最近，条件的 Evi-1 欠失マウスを用いて，Evi-1 の不活性化により様々な白血病の病勢が低下することを明らかにしました。この結果は，Evi-1 が白血病のよい治療標的であることを示しています。

Evi-1 には，N 末端に PR domain を持つ長い isoform（Evi-1c, MDS1/Evi-1 ともいわれる）と，PR domain を持たない短い isoform（Evi-1a）があることが知られていますが，それぞれの isoform の役割はまだ完全にはわかっていません。これまでの研究により，Evi-1a はより強い造腫瘍活性を持ち，Evi-1c はむしろ腫瘍抑制的に働くことが多いといわれていますが，実験系によっては両者が同等の機能を示す場合もあります。また，一部の白血病では Evi-1a と Evi-1c が共に高発現していることも知られています。したがって，Evi-1 を標的とした新たな分子療法を開発するためには，まず，白血病における Evi-1 isoform の生理的意義を明らかにしておく必要があります。

そこでわれわれは，骨髄細胞に Evi-1a および Evi-1c を導入し，半固形培地上で巻き替えを繰り返すという実験を行いました。その結果，Evi-1a を導入した骨髄細胞は半固形培地上で半永久的に巻き替えが可能なのに対し，Evi-1c 導入骨髄細胞は，通常の骨髄細胞同様，数回の巻き替えで死滅することを見出しました。この結果は，Evi-1a がより強い造腫瘍活性をもつことを示しています。

さらに，白血病細胞で Evi-1a および Evi-1c の発現が誘導されるメカニズムを調べるため，両者のプロモーター領域を単離してレポーターアッセイを行いました。様々な白血病関連因子を用いて検討を行った結果，驚くべきことに，MLL 転座型白血病融合遺伝子によって Evi-1a および Evi-1c が共に活性化されることを発見しました。Evi-1 が活性化される分子機構としては染色体転座によるものが有名であり，このような症例では Evi-1a のみが活性化されることが知られています。一方，MLL 関連白血病症例においては Evi-1a, Evi-1c が共に活性化されており，白血病の種類によって両者が異なる役割を果たしている可能性がでてきました。現在，MLL 白血病におけるそれぞれの isoform の生理的意義に注目して解析を行っています。

一般に転写因子は，様々な isoform が多彩な役割を果たしていることが多く，治療標的は慎重に選ぶ必要があります。しかしながら，多くの造血器腫瘍で転写因子異常が主要な役割を果

たしていることは明らかであり，今後の分子標的治療発展のためには，転写因子異常の克服は避けて通れない道であると考えます。そのような観点から，難治性白血病関連転写因子 Evi-1 に関する研究を進めていきたいと思います。

最後に，本助成金を使用して白血病の研究を進めることができたことに，深く感謝申し上げます。また，本助成が決定したのは東京大学医学部附属病院輸血部在籍中でしたが，助成期間中に末記の通り異動しましたので，ご報告致します。異動先では，ヒトの臍帯血や臨床検体を用いて，将来的な臨床応用を意識した研究を行っております。貴財団の益々のご発展を祈念いたします。

＊東京大学医学部附属病院　輸血部
（現　Cincinnati Children's Hospital Medical Center）
平成 20 年度一般学術研究助成金交付者