

Title	血球系転写因子による白血病幹細胞の自己複製能制御メカニズムの解明と臨床応用
Author(s)	中島, 秀明
Citation	癌と人. 37 P.51-P.52
Issue Date	2010-05
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23542
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

血球系転写因子による白血病幹細胞の 自己複製能制御メカニズムの解明と臨床応用

中 島 秀 明*

白血病は、造血幹細胞や前駆細胞とよばれる未熟な血液細胞が、さまざまな遺伝子の異常により悪性化して発症するもので、血液の癌とも呼ばれます。私たちの研究室では、以前より白血病がどのような遺伝子の異常によりおこるのかを研究してきました。近年さまざまな報告により、白血病は白血病幹細胞 (leukemic stem cell; LSC) とよばれるごくわずかの細胞によっておこることが明らかにされてきました。白血病幹細胞とは、いわば白血病の親玉のような細胞で、あまり分裂することなくじっとしています。私たちが普段顕微鏡で目にする白血病細胞は、実はほとんどが白血病幹細胞から生み出された子分たちで、親玉の白血病幹細胞はこの中に隠れています。白血病の治療に使われるのは抗癌剤ですが、これらは細胞分裂を盛んに行っている細胞によく効きます。実は白血病細胞の中でも盛んに分裂しているのは子分たちで、これらは抗癌剤によく反応するのですが、肝心の親玉の方はじっとしているためなかなか抗癌剤

が効きません。白血病はよく再発すると言われますが、実はこれは親玉である幹細胞に対して抗癌剤が効いていないために起こるのです。つまり再発を防ぎ白血病の治療成績を上げるためには、白血病幹細胞を効率的にたたく新たな方法を考えなくてはなりません。

白血病幹細胞の本体は今でも不明な点が多いのですが、近年その実態は正常の造血幹細胞、すなわち正常の血液を作り出す大元の細胞に非常によく似ていることがわかってきました。私たちの研究室では、血液細胞の増殖や分化を調節している転写因子とよばれる蛋白質に注目し、正常の造血幹細胞やそこからできた白血球などの血液細胞がどのように調節され維持されているかを調べてきました。転写因子とは、遺伝子の働きを巧妙に調節する蛋白質で、この働きにより造血幹細胞は白血球になったり赤血球になったりします。我々はこのような転写因子の中で、C/EBP α と PU.1 とよばれるものに注目し、それらがまずどのように正常の造血幹細

胞機能を調節しているかを調べました。

まず、C/EBP α やPU.1がすべての血液細胞で発現しているマウスを作成し、これによりC/EBP α やPU.1が造血幹細胞に与える影響を検討しました。このマウスでは、C/EBP α やPU.1の働きがタモキシフェンとよばれるホルモンにより人工的に調節できるよう工夫されており、これによってC/EBP α やPU.1の影響を自在に調べることができます。このマウスから造血幹細胞をフローサイトメーターという機械を用いて取り出しタモキシフェン入りの培養液の中で培養すると、通常では元気よく増える造血幹細胞がほとんど増えなくなることがわかりました。また、コロニーアッセイとよばれる、幹細胞から白血球や赤血球を作らせるような培養系に造血幹細胞を入れてやると、タモキシフェンで処理した細胞は白血球や赤血球への分化能力が低下することもわかりました。さらにこれらの細胞を他のマウスに骨髄移植してやると、通常の造血幹細胞ではすぐに生着して白血球を作り出すようになるのに対し、タモキシフェンで処理した細胞はその能力が著しく低下していることもわかりました。以上のことは、C/EBP α やPU.1は造血幹細胞の機能—増殖能力、さまざまな細胞へと分化する能力、移植し

たマウスの体内で生着し白血球を作り出す能力—を押さえる方向に働いていることを示しています。

C/EBP α やPU.1という転写因子は、さまざまな形で白血病の発症に関与していることが知られています。たとえば、C/EBP α やPU.1は多くの白血病細胞で発現が低下したり、機能が押さえられたりしています。また、C/EBP α 遺伝子そのものの変異も数多く報告されています。これらのことは、上に示したようにC/EBP α やPU.1が正常の造血幹細胞の機能を調節しているのと同様に、白血病幹細胞の生成や維持に関わっていることを示唆しています。今後は、上で用いたマウスモデルを活用し白血病幹細胞でのC/EBP α やPU.1の働きを明らかにするとともに、白血病幹細胞を効果的に死滅させる方法を開発していきたいと思えます。

最後にこの研究をサポートしていただきました、財団法人大阪癌研究会に深く御礼申し上げますとともに、貴財団の益々のご発展を祈念いたします。

*慶応義塾大学 医学部血液内科
平成20年度一般学術研究助成金交付者