

# 研究報告書

研究課題：A（一般）

（平成25年度）

平成27年5月14日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 高山昭三 殿

研究施設 三重大学大学院医学系研究科  
感染症制御医学・分子遺伝学

住 所 三重県津市江戸橋2-174

研究者氏名 小埜 良一



（研究課題）

幹細胞に由来する難治性白血病発症の分子基盤の解明および新たな治療戦略の探索

平成26年1月17日付助成金交付のあった標記指定課題について研究が終了致しましたので、ご報告いたします。

近年、様々な特異的分子標的療法が奏功する一方で、骨髄移植などの強力な治療を施しても、治癒に至らない難治性白血病に対する新たな治療戦略の開発は、喫緊の課題である。本研究に先立ち、最近、新たに構築した白血病モデルマウスを用いて、正常造血幹細胞から白血病起源細胞が生じる分子機構について、異常な自己複製能をもたらす幹細胞性の観点から詳細に解析し、*P1zf*遺伝子が異常な自己複製能の維持に重要であるということを見出し、報告した。そこで、本研究では、正常幹細胞に由来する*P1zf*を起点とする異常な自己複製能の解析をさらに進めることで、難治性白血病の分子基盤を解明し、得られた知見から、重要な分子経路の阻害を通じた治療法の探索を行うことを試みた。その結果、次のような研究成果が得られた。

まず、マウス造血幹・前駆細胞に*P1zf*を遺伝子導入し、網羅的な発現解析を行い、自己複製能の異常な亢進と関連する遺伝子群を同定した。その中から、正常造血幹細胞における機能的関連性や、幾つかの固形癌における重要な役割が報告されているものの、造血器腫瘍における役割が不明であったものに注目した。

次に、注目した遺伝子群に関して、*P1zf*による造血幹・前駆細胞における不死化能との関連を解析し、そのみの過剰発現で不死化が可能で、逆に発現抑制により*P1zf*による不死化能を減弱させる、重要な新規標的遺伝子候補を絞り込んだ。また、一部の新規標的遺伝子候補については、既報に基づき、各種変異体を用いた実験などにより、不死化における、標的遺伝子自身の持つ既知の機能の役割の解明も試みたが、整合性のある結果は得られず、何らかの未知の機能が関連している可能性も示唆された。一方、細胞内局在に関する検討も行ったところ、細胞質内・核内の両者に局在し、異なる働きを有すると考えられる標的遺伝子産物について、この遺伝子による不死化においては、核内に局在することが必要であることが判明した。

更に、発現抑制の結果を踏まえ、新規標的遺伝子候補の内、阻害剤が入手可能なものについて、不死化能における影響を指標として、解析を進めた。阻害剤に関連する細胞毒性や非特異的効果などの影響で、現時点では明確な結論は得られておらず、引き続き、詳細な解析が必要である。

なお、本研究成果の一部は、第76回日本血液学会学術集会(2014年11月)に、口頭発表した。