

造血システムにおける腫瘍性幹細胞および その悪性化に関する遺伝子の同定

赤司 浩一 (九州大学 大学病院 教授)

【概要】

悪性腫瘍とは、1)正常の分化能力を失った未熟な細胞が 2)自己複製能力を獲得し異常に蓄積することにより、正常細胞を駆逐してしまう病態である。最近の研究により、腫瘍組織のすべての細胞は少数の腫瘍性幹細胞(Cancer stem cells)に由来することが示唆されている。正常幹細胞から腫瘍性幹細胞への転換の過程を追うためには、正常の分化制御システムを詳細に理解した上で、腫瘍化に伴い新たに獲得された遺伝子異常を同定する必要がある。本研究では我々の手で新しく開発された蛍光励起装置による細胞分離の手法を応用して、ヒト造血器における腫瘍性幹細胞を分離、同定し、遺伝子発現プロファイルを明らかにする。さらに RNAi ライブラリーを用いた遺伝子スクリーニングを行い、マウスおよびヒトの造血において悪性転換の原因となる遺伝子異常を網羅的に検索する。さらに、ヒト正常造血幹細胞および前駆細胞にこれらの遺伝子異常を導入し、新たに開発した免疫不全マウスに移植してヒト造血器腫瘍を発生させ、ヒトの造血器悪性腫瘍モデルを確立する。

【期待される成果】

腫瘍の治療成績を飛躍的に上げるためには、腫瘍性幹細胞を理解することが必要である。これらのアプローチを通じて、腫瘍性幹細胞の成立機序が明らかになれば、腫瘍の源である腫瘍性幹細胞を細胞標的とし、さらに同定された遺伝子を分子標的とする新しい治療法の開発が可能となる。また、腫瘍性幹細胞の成立メカニズムの理解は、正常造血幹細胞の増殖、分化をコントロールする新しい技術の開発にもつながる。

【関連の深い論文・著書】

Kondo M, Weissman IL, and Akashi K. Identification of clonogenic common lymphoid progenitors in mouse bone marrow. *Cell* 91, 661-672, 1997.

Miyamoto T, Weissman IL, and Akashi K. AML1/ETO-expressing non-leukemic hematopoietic stem cells in acute myelogenous leukemia with 8;21 translocation. *Proc Natl Acad of Sci USA* 97, 7521-7526, 2000.

Akashi K, Traver D, Miyamoto T, and Weissman IL. A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages. *Nature* 404, 193-197, 2000.

Huntly BJP, Shigematsu H, Deguchi K, Lee BH, Mizuno S, Duclos N, Rowan R, Amaral S, Curley D, Williams IR, Akashi K and Gilliland DG. MOZ-TIF2 but not BCR-ABL confers properties of leukaemic stem cells to committed murine hematopoietic progenitors. *Cancer Cell* 6 :587-596, 2004.

Opferman JT, Iwasaki H, Ong CC, Suh H, Akashi K, and Korsmeyer S. Obligate role of anti-apoptotic MCL-1 in the survival of hematopoietic stem cells. *Science*, 307: 1101-1104, 2005.

【研究期間】 平成 17 ~ 21 年度

【研究経費】 92,300,000 円

【ホームページ】 な し