

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
実施状況報告書(平成 23 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	急性骨髄性白血病の再発解明と幹細胞を標的とした治療確立へのトランスレーション
研究機関・ 部局・職名	独立行政法人 理化学研究所 免疫アレルギー科学総合研究センター ヒト疾患モデル研究グループ グループディレクター
氏名	石川文彦

### 1. 当該年度の研究目的

急性骨髄性白血病の発症／再発の原因を明らかにし、本疾患の寛解から根治に向けた治療の確立を目指したトランスレショナルリサーチを実践する。幹細胞とニッチの相互関係をより正確に評価できるあらたなヒト化マウスを作成するとともに、急性骨髄性白血病のヒト化マウスモデルを作成し、幹細胞を標的とした治療評価系を確立する。特に、多様な遺伝子異常を有する急性骨髄性白血病について、従来の抗がん剤に抵抗性を発揮する症例について、昨年度から継続して抽出した白血病幹細胞に発現する分子を標的とする可能性について、in vitro, in vivo の両面で推進する。

### 2. 研究の実施状況

#### 「ヒト化マウスシステムの改良」

昨年度着手した、ニッチをヒト化したあらたな免疫不全マウスストレインの開発を行い、論文発表まで行った。マウス・ヒトの両者において、造血幹細胞の主要なマーカーである c-Kit に対して、そのリガンド分子ヒト SCF をマウス環境に発現する、hSCF TG NSG マウスを作製した。ヒト造血幹細胞を移植した際、従来の NSG マウスと比較して、骨髄・脾臓・末梢血、すべてにおいて有意に高いヒト細胞のキメラを示した。特に、hSCF TG NSG マウス骨髄では、ミエロイド系細胞の分化が長期にわたって維持されることが分かり、これまで B 細胞優位な生着を示した NOD/SCID や NSG ヒト化マウス骨髄の問題点を克服した。

#### 「治療標的分子の評価と新規治療の開発」

昨年度、特に、HCK, WT1 のふたつの分子について白血病幹細胞における発現解析を進めた。今年度、特に、前者において、HCK に結合し、阻害活性を示す化合物のスクリーニングを行った。20 種類以上におよぶ化合物について、HCK を発現する急性骨髄性白血病の幹細胞を純化し、in vitro での細胞傷害活性を測定する評価系を確立した。特に、阻害活性の高い化合物を in vitro で決定した後、生体内において白血病幹細胞に作用するか、死滅できるか、最終的に白血病細胞の骨髄・脾臓・末梢血における減少が見られるかについて、in vivo アッセイ系を確立した。

様式19 別紙1

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 1 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 1 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Takagi S, Saito Y, Hijikata A, Tanaka S, Watanabe T, Hasegawa T, Mochizuki S, Kunisawa J, Kiyono H, Koseki H, Ohara O, Saito T, Taniguchi S, Shultz LD, <u>Ishikawa F.</u> Membrane-bound human SCF/KL promotes in vivo human hematopoietic engraftment and myeloid differentiation. <i>Blood</i> 2012 Mar 22:119(12):2768-77. Epub 2012 Jan 25.</li> </ol> <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 19 件</p>	<p>専門家向け 計 18 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>石川文彦</u> 「ヒト化マウスを用いた免疫システムの理解と疾患克服への応用」石川文彦先生学術講演会及び技術会議(3/2/2012) 大鵬薬品工業株式会社つくば研究センター</li> <li>2. <u>Ishikawa F.</u> “Creation of humanized mouse model for translational biomedical research” LIAI-RCAI Joint Workshop(2/2012) California, USA</li> <li>3. <u>石川文彦</u> 「ヒト化マウスモデルを用いたトランスレーショナルリサーチ」愛媛大学プロテオ医学研究センター第 2 回学術シンポジウム(2/4/2012)愛媛</li> <li>4. <u>Ishikawa F.</u> “Understanding human immunity &amp; diseases using humanized mouse system” The 4<sup>th</sup> Symposium for the Mext Priority Research on Immunological Self-Recognition and its disorders- (1/27-28/2012) Kyoto</li> <li>5. <u>石川文彦</u> 「ヒト疾患克服へ向けたヒト化マウス研究」第 6 回獣医アトピー・アレルギー・免疫学会シンポジウム(1/15/2/012)東京</li> <li>6. Takagi S, Saito Y, Hijikata A, Tanaka S, Watanabe T, Koseki H, Ohara O, Saito T, Taniguchi S, Shultz L, <u>Ishikawa F.</u> Membrane-Bound Human Stem Cell Factor Promotes Differentiation of Human Granulocytes and Mast Cells In Vivo. 53<sup>rd</sup> ASH Annual Meeting and Exposition(12/2011)</li> <li>7. 富澤麻利子、山田大輔、齊藤頼子、土方敦司、渡辺貴志、名島悠峰、増田喬子、大越桃子、河本宏、小原収、古関明彦、<u>石川文彦</u>「ヒト iPS 細胞からのヒト CD34+造血前駆細胞の誘導/Development of human CD34+ hematopoietic progenitors from human iPS cells」第 40 回 日本免疫学会学術集会 (11/2011)</li> <li>8. <u>Ishikawa F.</u> “Targeting chemotherapy-resistant AML cells” 52<sup>nd</sup> Fall Meeting of the Korean Society of Hematology(11/2011) Korea</li> <li>9. <u>石川文彦</u>「Creating therapeutic strategies targeting AML stem cells」第 73 回日本血液学会学術集会(10/14/2011)名古屋</li> <li>10. <u>石川文彦</u>「次世代ヒト化マウス作成とその応用」かずさ・千葉エリア 平成 23 年度産学官連携交流会 (9/14/2011)千葉</li> <li>11. <u>Ishikawa F.</u> “Phenotype, Distribution, and Heterogeneity of Leukemic Stem Cells” 2011Working Conference on Cancer Stem Cells(9/2/2011)Vienna</li> </ol>

	<p>12. <u>石川文彦</u>「急性骨髄性白血病の幹細胞を標的とした治療」第9回日本臨床腫瘍学会学術集会シンポジウム(7/21/2011)横浜</p> <p>13. <u>石川文彦</u>「humanized mouse system を用いたヒト免疫系と疾患の解析」第15回日本がん免疫学会総会(7/1/2011)大阪</p> <p>14. <u>石川文彦</u>「Humanized mouse を用いたヒト血液・免疫システムの理解」広島大学大学院講演会(6/29/2011)広島</p> <p>15. <u>石川文彦</u>「humanized mouse system を用いたヒト白血病幹細胞研究」第21回日本サイトメトリー学会(6/25/2011)京都</p> <p>16. <u>石川文彦</u>「臨床検体を用いた白血病幹細胞研究:トランスレーションの可能性と問題点について」名古屋 JPLSG 講演会(6/18/2011)名古屋</p> <p>17. <u>石川文彦</u>「Humanized Mouse System を用いたヒト免疫と疾患の再構築」第3回シグナルネットワーク研究会(5/28/2011)東京</p> <p>18. <u>Ishikawa F.</u> “Targeting chemotherapy-resistant human AML stem cells” CYTO 2011(5/25/2011) Baltimore, USA</p> <p>一般向け 計1件</p> <p>1. <u>石川文彦</u>「ヒト免疫研究を可能にした免疫系ヒト科マウス」理化学研究所と親しむ会 第16回セミナー 新たな社会を切り開く免疫・アレルギー科学(11/14/2011)東京</p>
<p>図書 計1件</p>	<p>1. Ishikawa F.: Use of rHuG-CSF for the Treatment of Myeloid Leukemia and in Targeting Leukemia Stem Cells. In: Twenty Years of G-CSF Clinical and Nonclinical Discoveries. Graham Molineux, MaryAnn Foote and Tara Arvedson, (eds.) Springer Basel AG: 169-182, 2012. ISBN 978-3-0348-0217-8</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p><a href="http://www.riken.jp/r-world/research/lab/rcai/human/index.html">http://www.riken.jp/r-world/research/lab/rcai/human/index.html</a></p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>標題 RCAI 高校生講座 実施日 平成23年11月1日 場所 理研横浜研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター 対象者 高校生(神奈川県立神奈川総合高等学校) 参加者 36名+引率先生1名</p> <p>神奈川県内の県立高校の理系進学を目指す高校生を対象に、研究者を目指すきっかけや、現在取り組んでいる研究内容について、自らの体験談等を通し、講義形式ではなく同じ目線に立って対話形式でディスカッションを行った。特に、高校時代にどのように将来像を持っていたのか、また大学卒業後、医師として、研究者としてさまざまな困難等に直面した時、どう乗り</p>

様式19 別紙1

	<p>越えようとしたのか、について高校生に分かりやすく話をし、活発な対話が行われた。終了後にアンケートを取ったところ、「研究者と楽しく話をすることが出来、また貴重な体験談をうかがうことが出来たことは、今後の将来への進路決定に大きな参考となった」、というような意見を得ることが出来た。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計0件</p>	
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

## 実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

## 1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	130,000,000	78,000,000	0	52,000,000	0
間接経費	39,000,000	23,400,000	0	15,600,000	0
合計	169,000,000	101,400,000	0	67,600,000	0

## 2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	77,913,186	0	0	77,913,186	77,812,248	100,938	0
間接経費	23,400,000	0	0	23,400,000	23,400,000	0	0
合計	101,313,186	0	0	101,313,186	101,212,248	100,938	0

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	77,812,248	自動細胞分離解析装置、実験試薬等
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	0	
直接経費計	77,812,248	
間接経費計	23,400,000	
合計	101,212,248	

## 4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
自動細胞分離解析 装置	BD FACSAria III	1	57,088,500	57,088,500	2011/12/20	理化学研究所