

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) 実績報告書

本様式の内容は一般に公表されません

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・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. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	130,000,000	130,000,000	0	130,000,000	130,000,000	0	0
間接経費	39,000,000	39,000,000	0	39,000,000	39,000,000	0	0
合計	169,000,000	169,000,000	0	169,000,000	169,000,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	86,814	77,812,248	25,048,713	25,000,000	127,947,775
旅費	0	0	0	0	0
謝金・人件費等	0	0	0	0	0
その他	0	0	2,052,225	0	2,052,225
直接経費計	86,814	77,812,248	27,100,938	25,000,000	130,000,000
間接経費計	0	23,400,000	8,100,000	7,500,000	39,000,000
合計	86,814	101,212,248	35,200,938	32,500,000	169,000,000

4. 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	独立行政法人理化学研究所
				0		
				0		

5. 研究成果の概要

急性骨髄性白血病の再発克服を目的として、抗がん剤抵抗性の白血病幹細胞の生体内での動態を理解する新たなヒト化マウスシステムの開発、さらに、ヒト化マウスを用いて、白血病幹細胞に発現する分子に着眼し、新たな治療法開発の可能性を検討した。特に、白血病幹細胞の生存に関わるリン酸化酵素のひとつを標的とした低分子化合物RK-20449を同定し、予後不良な白血病のサブタイプにおいて、再発の原因となる白血病幹細胞レベルで根絶できることを示した。ヒト化マウスを用いて、生体内で、白血病幹細胞を標的とした治療効果を検証したことは、今後、新たな白血病医療の確立に繋がる可能性が期待される。

課題番号	LS125
------	-------

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) 研究成果報告書

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	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
	Evaluating therapeutic strategies chemotherapy-resistant acute myeloid leukemia stem cells
研究機関・部局・職名 (下段英語表記)	独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター ヒト疾患モデル研究グループ グループディレクター
	Laboratory for Human Disease Models, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Group Director and Chief Scientist
氏名 (下段英語表記)	石川 文彦
	Fumihiko Ishikawa

研究成果の概要

(和文):

急性骨髄性白血病の再発克服を目的として、抗がん剤抵抗性の白血病幹細胞の生体内での動態を理解する新たなヒト化マウスシステムの開発、さらに、ヒト化マウスを用いて、白血病幹細胞に発現する分子に着眼し、新たな治療法開発の可能性を検討した。特に、白血病幹細胞の生存に関わるリン酸化酵素のひとつを標的とした低分子化合物 RK-20449 を同定し、予後不良な白血病のサブタイプにおいて、再発の原因となる白血病幹細胞レベルで根絶できることを示した。ヒト化マウスを用いて、生体内で、白血病幹細胞を標的とした治療効果を検証したことは、今後、新たな白血病医療の確立に繋がる可能性が期待される。

(英文):

To overcome relapse in acute myeloid leukemia, we aimed to develop a novel xenograft model, next-generation humanized mouse. In this project, we succeeded in analyzing in vivo behavior of human leukemia stem cells and test novel therapeutic strategies targeting human leukemia stem cells. In particular, we found that RK-20449 could eradicate leukemia stem cells of poor

prognosis AML in the bone marrow of humanized mouse. This may lead to the establishment of novel small molecule inhibitors targeting acute myeloid leukemia stem cells in the future.

1. 執行金額 169,000,000 円
(うち、直接経費 130,000,000 円、間接経費 39,000,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

急性骨髄性白血病は、成人に多い血液がんのひとつであり、原因と考えられる遺伝子異常によっては、いまだ再発率が高く、最終的に死の転帰をたどる患者も少なくない。本研究課題では、急性骨髄性白血病の再発克服に繋がるトランスレーショナルリサーチという位置づけで研究を進めた。特に、(1)正常ミエロイド系細胞、白血病に由来する骨髄系細胞の分化を支持するヒト化マウスの開発、(2)白血病幹細胞における標的分子の探索と分子標的医薬の探索と評価、(3)さらに疾患と免疫との相互関係を解析できるヒト化マウスの開発とそれを用いた免疫による白血病細胞の監視の3点を目的とした。

4. 研究計画・方法

(1) 骨髄微小環境をヒト化した免疫不全マウスの開発と新世代ヒト化マウスの評価

ヒト化マウスシステムでは、これまでニッチ分子がマウス由来であったことから、幹細胞の特性を十分に維持できないとされてきた。また、SCF(stem cell factor)は、ヒトの c-Kit 分子に作用して、ミエロイド系細胞の分化・成熟にも主要な役割を担うことが知られている。そこで、ヒトの SCF を発現する免疫不全マウスを確立し、骨髄環境をヒト化したマウスの新生仔期にヒト造血幹細胞を経静脈的に輸注し、ヒト造血幹細胞の生着ならびに幹細胞から分化するリンパ球・ミエロイド系細胞の構成を調べた。

(2) 白血病幹細胞に発現する HCK を標的とした低分子化合物の探索と評価

急性骨髄性白血病の幹細胞を標的とした治療を考えるうえで、正常造血幹細胞にも発現する分子を標的とした場合、分化する種々の成熟血液細胞が作られないため、重篤な副作用に繋がることが懸念される。白血病幹細胞と正常造血幹細胞との網羅的遺伝子発現解析から、HCK が多くの白血病幹細胞に発現し、正常幹細胞での発現が低いことが分かった。そのため、HCK の酵素活性を阻害する低分子をライブラリーから抽出し、pyrrolo-pyrimidine 化合物が低濃度で活性を低下させると分かった。Pyrrolo-pyrimidine 化合物の誘導体のなかで、もっとも HCK への活性の高い RK-20449 を用いて、患者白血病幹細胞に対して、in vitro で 100nM, 300nM, 1uM で、どの程度殺細胞効果を発揮するかについて評価した。さらに、白血病幹細胞を免疫不全マウス (NSG マウス) の新生仔期に移植し、白血病ヒト化マウスを作製した。末梢血中にヒト白血病細胞が出現した後、

RK-20449 を 30mg/kg の容量で投与し、どの程度の治療効果を有するかについて評価した。

(3) ヒト免疫システムが白血病を認識できる HLA 発現ヒト化マウスの開発と白血病幹細胞を標的とした免疫細胞治療の評価系の確立

白血病など血液がんだけでなく、固形腫瘍を含む悪性疾患において、疾患を制御すべき免疫システムが監視できないことが予想されている。本課題において、われわれは、白血病幹細胞レベルに発現する分子を同定し、その分子を認識する T 細胞を誘導する系をヒト化マウスにて実現することを目的として研究を進めた。これまでのヒト化マウスにおいては、胸腺環境、特に、T 細胞を教育する胸腺上皮細胞がマウス由来であるために、造血幹細胞から分化したヒト T 細胞が疾患に由来する抗原を認識し、活性を発揮できないことが問題であった。われわれは、世界的に多い HLA class I (HLA A2) を発現する免疫不全マウスを開発し、さらに、日本人に最も多い HLA タイプ (HLA A24) を発現する免疫不全マウスを作製することで、造血幹細胞から分化したヒト CD8+ T 細胞が、白血病幹細胞に発現する分子を認識できるかについて評価した。

5. 研究成果・波及効果

(1) 骨髄微小環境をヒト化した免疫不全マウスの開発と新世代ヒト化マウスの評価

移植して、4～6ヶ月後、骨髄におけるヒト細胞の生着を解析したところ、骨髄内の白血球が90%以上という高いキメリズムでヒト由来のものに置換されていることが再現性をもって確認された。さらに、生着したヒト白血球の内訳を解析したところ、好中球を含むミエロイド系細胞の効率よい分化が認められた。また、消化管粘膜におけるヒトマスト細胞も分化していた。ヒト化マウスは、これまでマウスのシステムを解析して飛躍的な発展をとげた生物学において、ヒトの血液・免疫などシステムを生体内で解析できる有用なモデルとして確立された。ヒトの造血幹細胞が拒絶されることなく、多様な血液・免疫細胞に分化することが可能となった一方、これらヒト細胞の分化・成熟をうながす環境はマウス由来であることに問題があった。本提案において、骨髄の幹細胞・ミエロイド細胞を支持する分子をヒト化して作成した新規ヒト化マウスは、これまで以上にヒトの幹細胞から自然免疫系細胞への分化を再現するモデルとして役立つことが期待される。特に、感染免疫では、最初に自然免疫系が活性化されるため、ヒトの好中球、単球など多様なミエロイド系細胞の応答が、あたらしいヒト化マウスを用いて解析可能になった。また、消化管粘膜におけるヒトマスト細胞の存在は食物アレルギーなどのモデルになる可能性が期待される。さらに、ミエロイド系細胞のがん化とも言える急性骨髄性白血病についても、骨髄内での病態の発生・増悪を詳細に評価できると考えられる。

(2) 白血病幹細胞に発現する HCK を標的とした低分子化合物の探索と評価

まず、患者由来白血病幹細胞が培養条件について、SCF, Flt3 ligand, TPOのサイトカイン添加などを含め、最適化を行い、その結果、ヒト幹細胞を72時間生存させられることができた。RK-20449 は、多くの白血病幹細胞に対して、濃度依存性に殺細胞効果を発揮することが確認された。一方、遺伝子異常が多様でヘテロな疾患群と言える急性骨髄性白血病においては、すべての細胞が同

一の感受性を発揮するわけでないことが分かった。25症例の細胞評価から、RK-20449は、特に受容体キナーゼのひとつFLT3にITDとよばれる変異がある幹細胞に強い殺細胞効果が見られた。そこで、FLT3-ITD変異を持つ白血病症例を選択し、白血病ヒト化マウスを作製した後、治療実験を開始した。治療開始して一週間後、白血病細胞は劇的に減少し、4~6週間で、末梢血中のヒト白血病細胞はほぼ消失した。白血病の主座と言える骨髄についても病理組織学的解析を実施したところ、治療後6日、14日と経時的に白血病細胞は減少しており、同時に、正常な赤血球、白血球が回復する様子が観察された。

FLT3-ITD 変異は、急性骨髄性白血病の中でも、予後不良因子として知られている。遺伝子異常が多岐にわたる急性骨髄性白血病において、FLT3-ITD 変異に著効を示す低分子化合物が同定されたことは、現在の医療でも根治が容易ではない白血病のタイプにあらたな治療薬として確立される可能性がある。安全性試験などを経て、個別化医療の実現へと向かいたい。

(3) ヒト免疫システムが白血病を認識できる HLA 発現ヒト化マウスの開発と白血病幹細胞を標的とした免疫細胞治療の評価系の確立

ヒト造血幹細胞を HLA を発現する免疫不全マウスの新生仔期に移植して、骨髄・脾臓・リンパ節でヒト T 細胞、B 細胞、ミエロイド系細胞を分化させた。この HLA 発現ヒト化マウスにおいて、特異的 T 細胞誘導を検証するにあたって、WT1 分子を免疫源に選んだ。WT1 は、急性骨髄性白血病の幹細胞に発現することを同定し、数多く報告されてきた腫瘍抗原分子の中でも、特に免疫細胞治療における良好な分子とされている。まず、WT1 のペプチドを PolyI:C をアジュバントして、HLA 発現ヒト化マウスに投薬したところ、末梢血中で、WT1 特異的な CD8+ T 細胞が増加することが、tetramer アッセイにて確認された。これらの特異的 CD8+ T 細胞は、in vitro での WT1 刺激に応じて、細胞数が増加する。一方、HLA A24 陽性の場合、WT1 を認識する CD8+ T 細胞の受容体が同定されていることから、これらの受容体分子を造血幹細胞に遺伝子導入させた。その結果、確かに、造血幹細胞が CD8+ T 細胞を供給した場合、GFP でマーキングされたものは、導入した alpha 鎖、beta 鎖を持っていた。

免疫システムは、白血病など腫瘍性の異常を来した細胞を認識・排除することで、個体の恒常性を維持している。しかしながら、この免疫システムの監視機構が破綻する、または、疾患が監視から逃避することによって、悪性疾患は発症・増悪すると考えられる。われわれは、これまで、正常造血・免疫系を再構築する「免疫系ヒト化マウス」、白血病を再現する「白血病ヒト化マウス」の両者を開発してきたものの、免疫系が疾患に由来する抗原を認識させることができなかった。特に、本課題において、我が国に多い遺伝子型(HLA A24)を発現させた免疫不全マウスを確立することによって、WT1 抗原に対して、WT1 ペプチドワクチン・T 細胞受容体の遺伝子導入という2つの方法で WT1 特異的 T 細胞誘導ができたことは、今後の免疫細胞治療において、どのようなアジュバントを用いて、いかなる T 細胞誘導を行うことが、白血病細胞の監視に繋がるかを考える手段としてあたらしいヒト化マウスが用いられると同時に、あたらしい免疫細胞治療の確立にも期待が寄せられる。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計5件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計5件</p> <p>1. Saito Y, Yuki H, Kuratani M, Hashizume Y, Takagi S, Honma T, Tanaka A, Shirouzu M, Mikuni J, Handa N, Ogahara I, Sone A, Najima Y, Tomabechei Y, Wakiyama M, Uchida N, Tomizawa-Murasawa M, Kaneko A, Tanaka S, Suzuki N, Kajita H, Aoki Y, Ohara O, Shultz LD, Fukami T, Goto T, Taniguchi S, Yokoyama S, <u>Ishikawa F.</u> A Pyrrolo-Pyrimidine Derivative Targets Human Primary AML Stem Cells in Vivo. Science Translational Medicine. 5:181ra52 1-15 (2013)</p> <p>2. <u>Ishikawa F.</u> Modeling normal and malignant human hematopoiesis in vivo through newborn NSG xenotransplantation. Int J Hematol. 98(6):634-40. 2013 Dec</p> <p>3. Valent P, Bonnet D, De Maria R, Lapidot T, Copland M, Melo JV, Chomienne C, <u>Ishikawa F,</u> Schuringa JJ, Stassi G, Huntly B, Herrmann H, Soulier J, Roesch A, Schuurhuis GJ, Wöhrer S, Arock M, Zuber J, Cerny-Reiterer S, Johnsen HE, Andreeff M, Eaves C. Cancer Stem Cell Definitions and Terminology: the Devils in the Details. Nature Reviews Cancer 12:767-75 (2012)</p> <p>4. Tanaka S, Saito Y, Kunisawa J, Kurashima Y, Wake T, Suzuki N, Shultz LD, Kiyono H, <u>Ishikawa F.</u> Development of mature and functional human myeloid subsets in hematopoietic stem cell-engrafted NOD/SCID/IL2rgammaKO mice. J Immunol;188:6145-6155.2012</p> <p>5. 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. Blood ;119:2768-2777.2012</p> <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30件</p>	<p>専門家向け 計27件</p> <p>1. 第42回日本免疫学会 ・演題: Humanized mouse ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成25年12月11日~13日 ・会場: 幕張メッセ ・主催機関: 日本免疫学会</p> <p>2. The 4th International Workshop for Humanized Mouse ・演題: Developing Therapeutic Strategies Targeting AML Stem Cells</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成 25 年 10 月 30 日～11 月 2 日 ・会場: Seoul ・主催機関: IWHM
3.	<p>BMT Ground Rounds</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: Creating Therapeutic Strategies Targeting AML stem cells ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成 25 年 6 月 27 日 ・会場: Harvard, Dana Farber Cancer Institute ・主催機関: DFCI, Dr. Anthony Letai
4.	<p>International Workshop on Stem Cells in Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: Targeting Chemotherapy-resistant AML stem cells ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成 25 年 4 月 19 日 ・会場: Shanghai Jiao-Tong University ・主催機関: Shanghai Jiao-Tong University, Dr. Dengli Hong
5.	<p>US-Japan Science Conference</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: Chemotherapy-Resistance of Human AML Stem Cells ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成 25 年 3 月 24 日～26 日 ・会場: Makena beach and Golf Resort, Maui, Hawaii ・主催機関: JST
6.	<p>第 35 回造血細胞移植学会</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: 白血病幹細胞の解析と治療標的の探索 ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成 25 年 3 月 9 日 ・会場: ホテル日航金沢 アートホール ・主催機関: 日本ベクンディッキンソン株式会社
7.	<p>第 74 回日本血液学会学術集会</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: 化学療法抵抗性 AML 細胞に対する新たな治療戦略 Targeting chemotherapy-resistant AML cells ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成 24 年 10 月 19 日～21 日 ・会場: 国立京都国際会館 ・主催機関: 社団法人日本血液学会
8.	<p>第 10 回臨床腫瘍学会学術集会</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: 急性骨髄性白血病幹細胞を標的とした治療 ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成 24 年 7 月 26 日～28 日 ・会場: 大阪国際会議場(グランキューブ大阪) ・主催機関: 日本臨床腫瘍学会
9.	<p>学術講演会及び技術会議</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: 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 ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成 24 年 3 月 2 日 ・会場: 大鵬薬品工業株式会社つくば研究センター ・主催機関: 大鵬薬品工業
10.	<p>LIAI-RCAI Joint Workshop</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: Creation of humanized mouse model for translational biomedical research ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成 24 年 2 月 7 日-8 日 ・会場: LIAI

	<ul style="list-style-type: none"> ・主催機関: LIAI
11.	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: 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 ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成24年2月4日 ・主催機関: 愛媛大学
12.	<p>The 4th Symposium for the Mext Priority Research on Immunological Self-Recognition and its disorders</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: Understanding human immunity & diseases using humanized mouse system ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成24年1月27日-28日 ・主催機関: 文部科学省
13.	<p>第6回獣医アトピー・アレルギー・免疫学会シンポジウム</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: ヒト疾患克服へ向けたヒト化マウス研究 ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成24年1月15日 ・主催機関: 獣医アトピー・アレルギー・免疫学会
14.	<p>第40回 日本免疫学会学術集会</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: ヒト iPS 細胞からのヒト CD34+造血前駆細胞の誘導 ・発表者: 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> ・会期: 平成23年11月27日-29日 ・主催機関: 日本免疫学会
15.	<p>52nd Fall Meeting of the Korean Society of Hematology</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: Targeting chemotherapy-resistant AML cells ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成23年11月11日 ・主催機関: the Korean Society of Hematology
16.	<p>第73回日本血液学会学術集会</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: Creating therapeutic strategies targeting AML stem cells ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成23年10月14日 ・主催機関: 日本血液学会
17.	<p>かずさ・千葉エリア 平成23年度産学官連携交流会</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: 次世代ヒト化マウス作成とその応用 ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成23年9月14日 ・主催機関: かずさDNA研究所
18.	<p>2011 Working Conference on Cancer Stem Cells</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: Phenotype, Distribution, and Heterogeneity of Leukemic Stem Cells ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成23年9月2日
19.	<p>第9回日本臨床腫瘍学会学術集会シンポジウム</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: 急性骨髄性白血病の幹細胞を標的とした治療 ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成23年7月21日 ・主催機関: 日本臨床腫瘍学会
20.	<p>第15回日本がん免疫学会総会</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: humanized mouse system を用いたヒト免疫系と疾患の解析 ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成23年7月1日 ・主催機関: 日本がん免疫学会
21.	<p>広島大学大学院講演会</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・演題: Humanized mouse を用いたヒト血液・免疫システムの理解 ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成 23 年 6 月 29 日 ・主催機関: 広島大学
22.	<p>第 21 回日本サイトメトリー学会</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: humanized mouse system を用いたヒト白血病幹細胞研究 ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成 23 年 6 月 25 日 ・主催機関: 日本サイトメトリー学会
23.	<p>名古屋 JPLSG 講演会</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: 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 ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成 23 年 6 月 18 日 ・主催機関: 名古屋 JPLSG
24.	<p>第 3 回シグナルネットワーク研究会</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: Humanized Mouse System を用いたヒト免疫と疾患の再構築 ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成 23 年 5 月 28 日 ・主催機関: 東京大学
25.	<p>CYTO2011</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: Targeting chemotherapy-resistant human AML stem cells ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成 23 年 5 月 25 日
26.	<p>第 7 回宮崎サイエンスキャンプ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: 白血病発症・再発における幹細胞の役割 ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成 23 年 2 月 26 日 ・会場: シェラトン・グランデリゾート ・主催機関: 宮崎サイエンスキャンプ
27.	<p>The 26th Nagoya International Cancer Therapeutic Symposium</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: Creating therapeutic strategies targeting chemotherapy-resistant AML stem cells ・発表者: 石川文彦 ・会期: 平成 23 年 2 月 12 日 ・会場: 愛知県がんセンター ・主催機関: 名古屋大学
	<p>一般向け 計 3 件</p>
1.	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: ヒト免疫研究を可能にした免疫系ヒト科マウス ・発表者: 石川文彦 ・実施日: 平成 23 年 11 月 14 日 ・主催機関: 独立行政法人理化学研究所
2.	<p>理研よこはまサイエンスカフェ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題: 白血病の根治にむけて ・発表者: 石川文彦 ・実施日: 平成 25 年 3 月 2 日 ・会場: 横浜市立中央図書館 ・主催機関: 独立行政法人理化学研究所横浜研究所

	<p>3. IMS センターシンポジウム</p> <ul style="list-style-type: none"> ・演題:ヒト化マウスを用いた白血病の理解と克服 ・発表者:石川文彦 ・実施日:平成 26 年 2 月 28 日 ・会場:ステーションカンファレンス東京 ・主催機関:独立行政法人理化学研究所統合生命医科学研究センター
<p>図書 計 3 件</p>	<p>1. 石川文彦、最新医学「あたらしい研究手法:ヒト化マウス」、最新医学社、2013 年、15 ページ 2. 石川文彦、実験医学増刊号「白血病幹細胞の抗がん剤抵抗性とニッチ」、羊土社、2011 年、5 ページ 3. Fumihiko Ishikawa, Use of rHu-G-CSF for the treatment of myeloid leukemia and targeting leukemia stem cells (Springer Basel AG)、Springer、2011 年、14 ページ</p>
<p>産業 財 産 権 出 願 ・ 取 得 状 況 計 2 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 2 件</p> <p>1. 名称:急性骨髄性白血病の治療又は再発抑制剤 発明者:石川文彦・齊藤頼子 出願人:独立行政法人理化学研究所 産業財産権の種類番号:特許 2012-167553 出願年月日:2012/07/27 国内・外国の別:国内</p> <p>2. 名称:METHOD FOR PRODUCING IMMUNESYSTEM HUMANIZED MOUSE 発明者:石川文彦ら8名 出願人:理化学研究所/ザ ジャクソン ラボラトリー 産業財産権の種類番号:PCT/JP2012/078267 出願年月日:2012年10月25日 国内・外国の別:国内</p>
<p>W e b ペ ー ジ (U R L)</p>	<p>独立行政法人理化学研究所プレスリリース「白血病再発の主原因「白血病幹細胞」を標的とした低分子化合物を同定」 ・60 秒でわかるプレスリリース :http://www.riken.jp/pr/press/2013/20130418.1/digest/ ・報道発表資料:http://www.riken.jp/pr/press/2013/20130418.1/ ・YouTube: https://www.youtube.com/watch?v=wJn3vSppPUI&list=UUIGmhpdcVev1Wc0YK7FHlig&index=1&feature=plcp</p>
<p>国 民 と の 科 学 ・ 技 術 対 話 の 実 施</p>	<p>1. ・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、研究者を目指すべきかや、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。</p> <p>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</p>

<p>状況</p>	<p>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>2.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・標題:白血病の根治にむけて ・実施日:平成 25 年 3 月 2 日 ・場所:横浜市立中央図書館 ・対象者:一般市民 ・参加人数:40 名 <p>横浜市立図書館において、ライブラリーカフェ・サイエンスカフェとして、一般の聴衆を対象に、白血病根治を目指した研究を紹介した。定員40名に対して、その2倍ほどの応募があり、2時間かけて、これまでのヒト化マウス研究の確立、現在の白血病医療の位置づけとこれから研究で改善したい点、本プログラムで進めている白血病幹細胞を標的とした治療開発研究について講演した。講演後、聴衆から質問をしていただく時間を40分ほど設けたところ、さまざまなご意見・ご質問をいただき、今後の研究に反映させたいと感じるものも多かった。</p> <p>3.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・標題:ヒト化マウスを用いた白血病の理解と克服 ・実施日:平成 26 年 2 月 28 日 ・場所:ステーションカンファレンス東京 ・対象者:一般市民、大学研究者、製薬企業研究者など ・参加人数:181 名 <p>約3分の1の出席者が一般の方と考えられた181名の聴衆に対して、マウスからヒトの生物学を進める必要性、白血病の中でも急性骨髄性白血病がヘテロな疾患群であることから、その一部からでも再発を理解し、根治療法を開発する取り組みを実施していることを説明した。今後、ヒト化マウス研究から得られた知見に基づいて、あたらしい医療を開発することを本格的に目指したいとしめくくった。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載計10件</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・NHK おはよう日本 ・NHK world news ・Yahoo Japan ・NHK「かぶん」ブログ(NHK 科学文化部ブログ):平成 25 年 4 月 18 日(木)「がん幹細胞 死滅に成功と発表」 http://www9.nhk.or.jp/kabun-blog/200/153049.html ・日本経済新聞 平成 25 年 4 月 18 日(木)掲載 「白血病に効く化合物 急性骨髄性、元凶の細胞死滅」 ・読売新聞 平成 25 年 4 月 18 日(木)掲載 「急性骨髄性白血病特効薬候補を発見」 ・日経産業新聞 平成 25 年 4 月 18 日(木)掲載 「悪性高い白血病に効果 理研や虎の門病院 新薬候補を発見」 ・日刊工業新聞 平成 25 年 4 月 18 日(木)掲載 「白血病根治に光 幹細胞殺す化合物特定」 ・化学工業日報 平成 25 年 4 月 18 日(木)掲載 「急性白血病幹細胞を死滅 治療薬開発に期待」 ・神奈川新聞 平成 25 年 5 月 20 日(月)掲載 「変わる京浜臨海部一理研横浜新たな挑戦－① 白血病根絶 ヒト化マウスで前進」
<p>その他</p>	<p>第 10 回 日本学術振興会賞 受賞「ヒト化マウスを用いた白血病の病態解明と治療薬の新規生体内検証法の確立」</p>

7. その他特記事項