



ダウン症関連白血病の発症機構の解明

腫瘍学およびその関連分野

研究者所属・職名 : 大学院医学研究科・助教

ふりがな かねざき りか

氏名 : 金崎 里香

主な採択課題 :

- [基盤研究\(C\) 「GATA1およびコヒーシン遺伝子変異による白血病発症の分子機構の解明 \(2014-2016\)」](#)
- [基盤研究\(C\) 「GATA1遺伝子変異による白血病発症の分子機構の解明」 \(2017-2019\)」](#)
- [基盤研究\(C\) 「ダウン症関連白血病における転写制御破綻機序の解明」 \(2020-2022\)」](#)

分野 : 小児血液学、分子生物学

キーワード : 白血病、ダウン症、転写因子、転写制御、シグナリング

課題

● なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)

ダウン症新生児の約10%は、未熟な巨核球が一過性に増殖する血液疾患(TAM)を発症する。TAM症例は多くが自然寛解するものの、約20%は巨核芽球性白血病(ML-DS)へ進行するという現状がある。ML-DSは、TAM期の芽球が体内に一部残存して白血病化したものである。本研究の目的は、TAMおよびML-DS発症の分子機構を解明することである。

● 研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

TAMとML-DSのほぼ全例に、巨核球の分化に必須の転写因子GATA1の遺伝子変異が検出される。このことは、TAMとML-DS症例に特徴的なものであり、完全長GATA1に代わってN末端短縮型のGATA1sタンパクの発現を招く。本研究では主にGATA1や、ML-DSにおいて遺伝子変異が検出された、転写の制御に関わる因子に注目して実験を行ってきた。ML-DS由来細胞株にこれらの因子を発現させると細胞が増殖しなくなってしまうため、実験系の最適化にはなかなか工夫を要した。

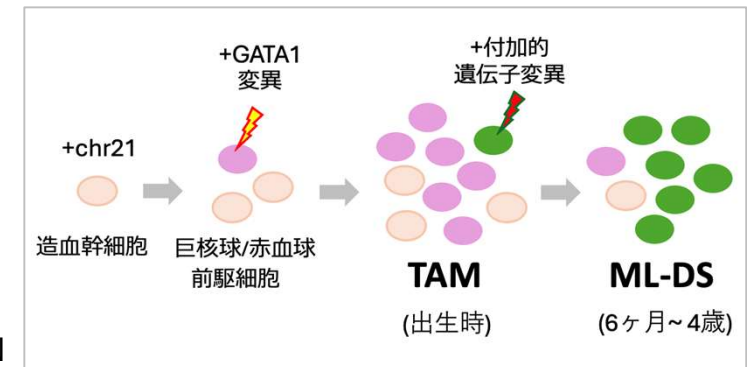


図1 TAMおよびML-DS発症のイメージ図

ダウン症関連白血病の発症機構の解明

腫瘍学およびその関連分野

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

GATA1遺伝子変異は、巨核球の分化異常だけではなく、細胞の異常な増殖にも関与していると考えられている。TAMとML-DSの芽球では、サイトカインSCFの受容体であるKITが高発現している、増殖シグナルを細胞内に伝達している。本研究では、まず、GATA1遺伝子に変異がない場合はKIT遺伝子の発現が抑制されるが、GATA1遺伝子に変異があって完全長GATA1の代わりにGATA1sのみが発現している場合には、KIT遺伝子の発現が抑制されないことを明らかにした。続いて、KITの発現調節機構をゲノムレベルで解析した。GATA1遺伝子に変異がない場合は、KIT遺伝子の87kb上流のGATA結合配列に結合した完全長GATA1が、KIT遺伝子の1kb下流と相互作用している一方で、GATA1変異があって完全長GATA1の代わりにGATA1sのみが存在している場合は、KIT遺伝子の87kb上流領域はKIT遺伝子のエクソン1と相互作用していることが判明した。この、KIT遺伝子の転写制御領域の高次構造の異常が、TAMとML-DSの芽球増殖の要因の一つであると考えられた (scientific reports 2022 Nov29;12(1):20587)。

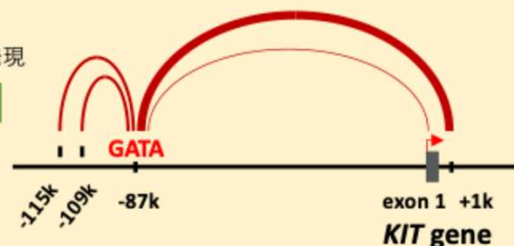
GATA1変異がない場合

- GATA1 : 完全長が主に発現



- GATA1によるKIT遺伝子 -87kb領域と+1kb領域の相互作用

→ KIT発現抑制



GATA1変異がある場合 (TAM, ML-DS)

- GATA1 short formのみ発現



- KIT遺伝子 -87kb領域とエクソン1との相互作用

→ KIT発現増加

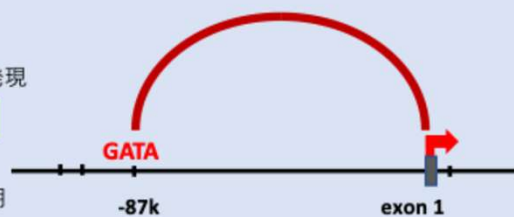


図2 GATA1によるKIT遺伝子発現調整モデル

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

KITの阻害剤として、イマチニブなどのチロシンキナーゼ分子標的薬が有効であることが、TAM芽球を使った実験からわかっており、TAMの重症例やML-DS移行の抑制に効果が期待される。また、ML-DSで検出された遺伝子変異の情報に基づき、ML-DSの新規治療薬候補を選定、検証を重ねることで、将来的には効果的な治療法の実用化につながるものと期待される。

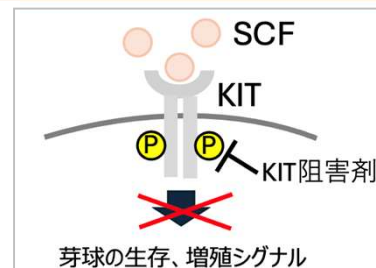


図3 KIT阻害剤の効果