【基盤研究（S）】

予後不良白血病に対する個別最適化治療の提案

研究代表者	理化学研究所・生命医科学研究センター・チームリーダー 石川　文彦（いしかわ　ふみひこ）　研究者番号:30403918
研究課題情報	課題番号：22H04997　研究期間：2022年度～2026年度 キーワード：白血病、遺伝子解析、根治療法

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

白血病は、正常な血液細胞の発生を停止しながら、「腫瘍」という定義に沿った、無秩序な細胞増殖をきたす。その結果、白血病患者は、腫瘍形成・免疫不全・正常血液の欠如という３つの生命維持の危険に陥る。骨で発生し、血液に乗って、全身の骨髄に浸潤する白血病では、外科切除できず、化学療法・移植医療の開発が進んだ。それでも、同じ治療を施しても臨床的な予後は患者ごとに異なる理由は解明されておらず、一定の患者が命を奪われる。白血病が持つ分子の特徴を多面的に捉え、計測したデータを統合的に解析し、それぞれの患者に最適な治療法を提案することを目的とする。

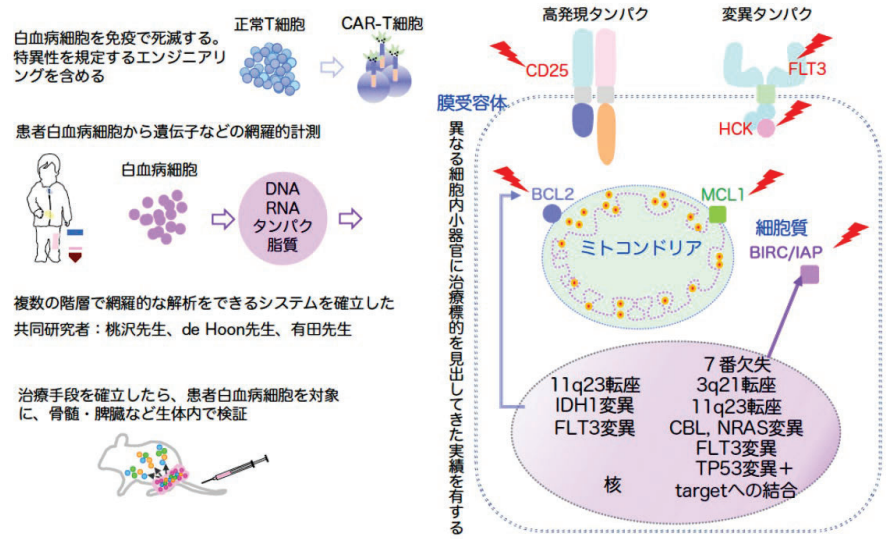

図1　白血病の理解から克服へ：細胞の核内で発生する遺伝子の異常に基づき、治療の標的を見極める。
白血病細胞の核内に発生した異常に基づき、どのような細胞生存、遺伝子発現の特徴が発生するかを理解する。計測したdataを細胞動態、細胞生存など機能と連結しながら、治療を考案する。新規治療を “Humanized Mice” を用いて検証する。

●ヒト検体・細胞をスタートとした研究

多くの医学・生物学は、実験動物として極めて優れたマウスを用いて、正常なシステム、疾患に陥ったシステムを研究してきた。今後も、マウス研究は医学・生物学研究の主たる役割を担うに違いないが、本課題では、白血病患者ごとに病態や病勢が異なることを理解し、その複雑な病態に対して個々に最適な治療を見出すことを目的とする。そのために、患者検体に含まれるさまざまな細胞の中で、どの細胞こそが白血病の発症や再発の原因であるかを見極め、その中に治療標的を見出す。候補として抽出した標的が正しいか、標的に対して作る治療法が実際に奏功するか、”Humanized Mice” を用いて対患者細胞で、生体内で検証する。

●Humanized mouse「免疫・血液系をヒト化したマウス」

ヒト検体を用いて、遺伝子や代謝物の発現量を測定することに加え、特徴ある分子が確かに白血病細胞にとって重要であるかを検証する必要がある。患者細胞で再現した白血病状態において、骨髄・脾臓・肝臓など深部組織での標的分子の阻害が、目的である白血病細胞の細胞死へと繋がるか、Humanized mouseを用いて評価する。ヒト疾患では、深部組織の細胞動態が見えないでいるところ、可視化しながら、難治性白血病の理解を深める。

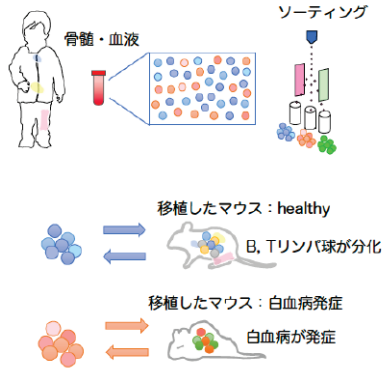

図２「免疫不全マウスに移植して同定できる正常と白血病の幹細胞」
移植したマウスの骨髄・胸腺にてBリンパ球、Tリンパ球が発生したら、移植に用いた細胞が正常な幹細胞と振り返って定義できる。反対に、マウスが弱り、白血病細胞が増殖すれば、ドナー細胞は悪性の幹細胞である。正常と悪性の幹細胞を見極めた上で、それぞれの持つ遺伝子や代謝物の特徴を捉える。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●白血病の遺伝子・細胞膜分子・代謝、多様な分子を理解

1. 白血病だけでなく固形癌での発生し、さまざまな遺伝子異常の中でも特に悪性度が高いTP53遺伝子に異常が発生した白血病について、特徴的な遺伝子の発現様式を見出す。また、TP53遺伝子に発生する変異が多様であることから、それぞれの臨床的な意義、病勢に対する影響を評価する。そのために、複数の分子標的薬剤に対する感受性・抵抗性を評価して、最適な薬剤を探索する。

2. 急性骨髄性白血病の細胞膜に発現するタンパクで、正常な血液の幹細胞や肝臓・心臓など血液以外にも重要な臓器に存在する正常な細胞が持たないものを選び出す。細胞膜の上に出ているからこそ攻撃できる抗体、抗体を含めたT細胞のengineeringを進めることで、白血病細胞の再発を長期に抑制する。

3. 白血病細胞が悪性細胞としての特徴を維持するためのエネルギー代謝などに利用する脂質について、網羅性と定量性を兼ね備えたシステムを整備する。その上で、T細胞、B細胞など由来の異なる白血病のサブタイプに特徴ある脂質、正常な免疫細胞との違いを示す脂質を検出する。

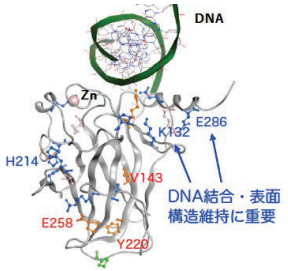

図3　がん抑制遺伝子TP53の構造
TP53は、がん抑制遺伝子であり転写因子である。後者としての機能として、多数の遺伝子のpromoter領域に結合して転写を調節する。変異がどこに発生するか、転写への影響が大きく異なる。

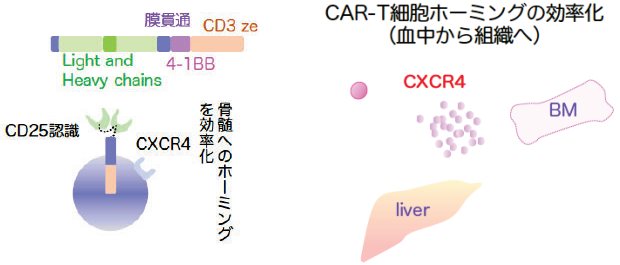

図4　T細胞のエンジニアリングと白血病細胞の膜蛋白攻撃
まず、白血病細胞を攻撃する上で、膜に出ているタンパクのどれを標的として選択するかが大切である。エンジニアリングを通して、強い免疫活性を持たせるために、正常な細胞への副作用を慎重に検討する。さらに、免疫細胞を骨髄や肝臓など深部組織に的確・効率よく届ける必要がある。

ホームページ等	https://www.riken.jp/research/labs/ims/hum_dis_model/index.html Fumihiko.Ishikawa@riken.jp