

## 難治性造血器腫瘍の分子病態と治療標的の解明

黒川 峰夫

(東京大学・医学部附属病院・教授)

### 【研究の概要等】

造血器腫瘍は全身疾患であり、治療の中心は抗がん剤による化学療法であるが、その治療成績は十分なものではない。治癒率を格段に向上させるためには、難治性造血器腫瘍の病態解明とそれに立脚した分子標的療法の開発が重要である。最近では白血病において自己複製をしながら、より分化した白血病細胞を産み出す幹細胞の存在が提唱されている。このような白血病幹細胞は抗がん剤も効きにくく、難治性の鍵を握ると考えられるが、その実体には不明な点が多い。AML1 と Evi-1 はいずれも白血病の主要な原因遺伝子であるとともに、造血幹細胞の機能にも重要な役割を果たすことから、白血病幹細胞の生成と密接な関係を持つことが推測される。本研究では、これらの遺伝子の機能解明を通して、白血病幹細胞の存立機構や造血異常のメカニズムを明らかにする。また他の難治性白血病原因遺伝子についても、その機能を個体レベルで明らかにするとともに、実際の症例から新たな難治性白血病の鍵分子を同定する。これらの解析により難治性造血器腫瘍の分子病態を統合的に解明し、画期的な新規分子標的療法の基盤を確立する。

### 【当該研究から期待される成果】

本研究により、白血病幹細胞の成り立ちや難治性白血病の分子病態が明らかになれば、治療抵抗性因子を標的とした新たな分子標的療法の開発につながる。これにより既存の治療では治癒困難な難治性白血病の治癒率が向上し、白血病の治療成績が格段に改善することが期待される。また白血病以外のさまざまながんにおいても腫瘍幹細胞の存在が確認されており、本研究で得られる知見が、腫瘍幹細胞に共通する存立機構やその制御法の解明にも重要な貢献することが期待される。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Ichikawa M, Asai T, Kurokawa M, Hirai H, et al. AML-1 is required for megakaryocytic maturation and lymphocytic differentiation, but not for maintenance of hematopoietic stem cells in adult hematopoiesis. Nature Medicine 10: 299-304, 2004.
2. Kurokawa M, Mitani K, Hirai H, et al. The oncoprotein Evi-1 represses TGF- $\beta$  signalling by inhibiting Smad3. Nature 394: 92-96, 1998.

【研究期間】 平成19年度 - 23年度

【研究経費】 15,400,000 円  
(19年度直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/hematology/>