

初期前駆 T 細胞性急性リンパ性白血病の病態の再現にマウスを使って成功

熊本大学国際先端医学研究機構・指田吾郎特別招聘教授と千葉大学大学院医学研究院/東京大学医科学研究所・岩間厚志教授の研究グループは、小児に多いがんの一つであり、従来の抗がん剤に抵抗性を示す初期前駆 T 細胞性急性リンパ性白血病（※1）の病態を遺伝子改変マウスにおいて再現することに成功しました。その解析から発症メカニズムにつながるがん抑制遺伝子発現異常を発見、がん細胞の増殖を抑える薬剤の治療薬としての有効性を確認し、論文を米国学術誌 The Journal of Clinical Investigation に 2018 年 8 月 6 日（オンライン版）発表しました（Wang C, et al. Ezh2 loss propagates hypermethylation at T-cell differentiation-regulating genes to promote leukemic transformation）。

なお、本研究は岩間教授が領域代表を務める科学研究費補助金（新学術領域研究(研究領域提案型)）「ステムセルエイジングから解明する疾患原理」ならびに科学研究費補助金（基盤研究）の成果です。

※1 初期前駆 T 細胞性急性リンパ性白血病（ETP-ALL）とは
骨髄から胸腺にやってきた初期前駆 T 細胞が腫瘍性に増殖して造血障害を生じる血液がん。小児に多くみられ、従来の CD4/CD8 陽性の T 細胞性急性リンパ性白血病と異なる病態を認める。エピゲノム制御因子 EZH2 の変異が認められ、悪性度との関連が言われています。

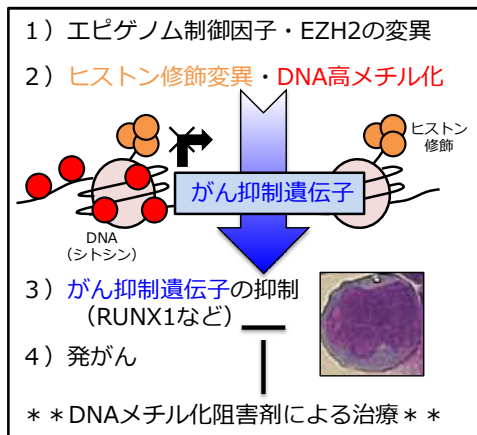
1. 研究成果

➤ **マウスを使って初期前駆 T 細胞性急性リンパ性白血病の病態の再現に成功**

EZH2 変異と p53（がん抑制遺伝子）変異の両方をもつ遺伝子改変マウスを作製して、EZH2 変異をもつ患者と同様に、悪性度の高い ETP-ALL をマウスで再現することに成功しました。

➤ **初期前駆 T 細胞性急性リンパ性白血病のがん抑制遺伝子の発現異常を発見**

作製した ETP-ALL マウスの胸腺の白血病細胞を採取して、遺伝子発現およびエピゲノム（※2）変化を解析しました。これらを検証することで、重要な T 細胞分化制御因子の発現抑制を確認しました。このうち患者の白血病細胞でも機能喪失型変異が知られている RUNX1 などを ETP-ALL のがん抑制遺伝子として同定しました。実際、RUNX1 遺伝子を初期前駆 T 細胞性白血病に強制発現させると、白血病細胞の増殖が抑制されました（右図参照）。



2. 新規治療法の検証 ～薬により白血病の進行抑制効果を確認

こうしたがん抑制遺伝子の発現を回復するために、エピゲノムによる発現抑制を解除する DNA メチル化阻害剤をマウスに投与したところ、ETP-ALL の進行抑制効果が確認されました。今後、従来の抗がん剤治療との併用効果や新規治療開発にも興味もたれます。

3. 展望

今回確立した遺伝子変異を導入した ETP-ALL マウスを活用することで、遺伝子発現異常の仕組みを標的とした新規がん治療開発と臨床への応用が期待されます。

※2 エピゲノム

ゲノム DNA 上には約 2 万個の遺伝子が並んでいますが、細胞の種類や細胞の置かれた状況によって、使われる遺伝子と使われない遺伝子があります。そのためゲノムは様々な化学修飾マークを付与されていて、そのマークのおかげで各遺伝子は「使われる」「使われない」と言った制御が正しく行われます。このようなマーク・化学的修飾を総称してエピゲノムと呼んでいます。

本件に関するお問い合わせ先

熊本大学 国際先端医学研究機構 指田吾郎
Tel : 096-373-6847 Fax : 096-373-6869
E-mail : sashidag@kumamoto-u.ac.jp

千葉大学医学研究院 細胞分子医学 岩間厚志
Tel : 043-226-2189 Fax : 043-226-2191
E-mail : aiwama@faculty.chiba-u.jp