

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



研究課題名 全てのヒト骨髄性腫瘍が依存する、新規がん幹細胞維持機構の解明

九州大学・大学院医学研究院・教授

あかし こういち
赤司 浩一

研究課題番号: 16H06391 研究者番号: 80380385

研究分野: 医歯薬学

キーワード: 血液腫瘍学

【研究の背景・目的】

造血器腫瘍分野においては、いわゆる「がん幹細胞」の存在が広く認められている。がん幹細胞はがんを構成する細胞の階層の頂点に位置し、がんの進展は遺伝子異常の集積により成立したがん幹細胞の進化と選択に依存する。一方、臨床ではよく見られる長期潜伏の後の再発などは階層性を基本とする考え方だけでは説明できないため、それらを理解するための新たな概念として環境や外的ストレスに適応し潜むがん幹細胞の可塑性・柔軟性が新たに注目されている。端的に“静(耐える)”と“動(増える)”と表現できるがん幹細胞特有の振る舞いは、転写・シグナル・細胞回転などを制御する代謝・エピゲノムなどの細胞内因子や、がん幹細胞の微小環境からのシグナルなどの細胞外因子などにより規定されると予想され、がん幹細胞制御のためにはこれらのメカニズムを明らかにする必要がある。本研究課題においては、急性骨髄性白血病(AML)を含む骨髄性腫瘍ヒト白血病幹細胞を対象とし、その静と動を規定する分子メカニズムを解明する。

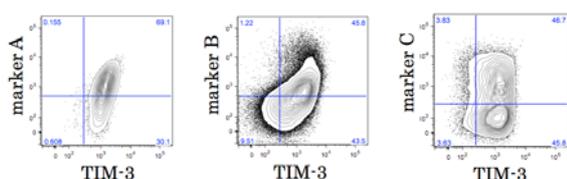
【研究の方法】

申請者らは、AMLにTIM-3抗原が特異的に発現していること(Cell Stem Cell 2010)、さらにこの現象が、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)からの白血病化など、全てのヒト骨髄系がん幹細胞に普遍的に見られること、AML幹細胞はTIM-3のリガンドGalectin-9を分泌し、 β -cateninの核内移行を含む「動的」自己再生シグナルを自ら惹起することを報告した(Cell Stem Cell 2015)。申請者らはヒト白血病幹細胞症例のトランスクリプトー

図1

白血病幹細胞亜分画純化に必要な新規表面抗原

CD34+CD38-白血病幹細胞分画



TIM-3+白血病幹細胞の亜分画化に有効な表面マーカーを先行研究において既に複数同定している。

ム解析結果から、動的シグナルであるTIM-3に加えて、TIM-3陽性白血病幹細胞の一部に発現する、白血病幹細胞特異的シグナル分子を新規に複数同定している(図1)。特に白血病幹細胞の静止期維持に関与する可能性のある分子を同定しており、本研究課題においてはこれらの新規分子の白血病幹細胞における機能を明らかにする。さらに、これらの新規マーカーを用いて、動的もしくは静的な幹細胞が濃縮された白血病幹細胞亜分画を同定・純化し、オミクス解析および異種移植実験を行い、新規白血病幹細胞亜分画の細胞生物学的特性を明らかにする。

【期待される成果と意義】

本研究課題において、ヒト骨髄性腫瘍に共通する動的シグナル分子であるTIM-3に加えて、新規の白血病幹細胞特異的の表面抗原を用いて、白血病幹細胞亜分画をプロスペクティブに純化する新しい技術を確認する。確立した純化技術を用いることにより、がん幹細胞が如何なるメカニズムを用いて可塑性・柔軟性を獲得しているかを明らかにする。さらに、本研究はヒト骨髄性腫瘍に共通するがん幹細胞を標的とした、効率的で安全な新規治療法確立のための基盤的研究になるものと考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・Kikushige, Y., Shima, T., Takayanagi, S., Urata, S., Teshima, T., Tanaka, T., Inagaki, Y. & Akashi, K. (2010) TIM-3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells. *Cell Stem Cell*, 7, 708-717.
- ・Kikushige Y., Miyamoto T., Yuda J., Tabrizi S.-J., Shima T., Takayanagi S., Niino H., Yurino A., Miyawaki K., Takenaka K., Iwasaki H. & Akashi K. (2015) A TIM-3/Gal-9 autocrine stimulatory loop drives self-renewal of human myeloid leukemia stem cells and leukemic progression, *Cell Stem Cell* 17,341-52

【研究期間と研究経費】

平成28年度-32年度 118,500千円

【ホームページ等】

[http:// www.1nai.med.kyushu-u.ac.jp](http://www.1nai.med.kyushu-u.ac.jp)