

# 平成25年度(基盤研究(S))研究概要(採択時)

## 【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学)



### 研究課題名 染色体工学技術を用いたダウン症候群の発がん機構の解明

鳥取大学・染色体工学研究センター・教授

おしむら みつお  
押村 光雄

研究分野: 医歯薬学、内科系臨床医学、小児科学

キーワード: 小児血液学、染色体工学

#### 【研究の背景・目的】

ダウン症候群は21番染色体トリソミーにより引き起こされる先天性疾患であり、白血病、心奇形、精神発達遅滞など多様な表現型を示す。中でも急性巨核芽球性白血病(acute megakaryoblastic leukemia: AMKL)は非ダウン症児に比べ、ダウン症児に約500倍も高頻度に見られる病態である。ダウン症児に見られるAMKL(DS-AMKL)には、X染色体上の転写因子GATA1遺伝子に変異が見られ、GATA1遺伝子のN末が欠損したGATA1sタンパク質が発現している。また、非ダウン症児のAMKLではGATA1変異が見られないことから、トリソミー21とGATA1変異がDS-AMKL発症の必要条件であると考えられている。現在のところ、「トリソミー21により、なぜGATA1変異が高頻度に誘発されるのか?」、「DS-AMKLを引き起こすヒト21番染色体上の原因遺伝子(群)は何か?」、についてはほとんど明かにされていない。このDS-AMKLの原因解明と有効な治療法・治療薬開発のためにはダウン症候群モデル細胞・モデル動物の作製が必要不可欠である。

本研究の目的は独自に開発した染色体工学技術を用いて、新規のダウン症候群モデルマウスおよびモデルヒトES細胞を作製し、ダウン症候群に高頻度に見られる急性巨核芽球系白血病の発症メカニズムを解明することである。具体的には、1)染色体工学技術により様々なヒト21番染色体領域を持つ染色体断片を作製し、2)マウスやヒトES細胞に個別に導入することで、様々な部分トリソミーマウスやヒトES細胞を作製し、3)急性巨核芽球系白血病と遺伝子領域との関係を明かにして、4)最終的には原因遺伝子の同定と発症メカニズムの解明を目指す。

#### 【研究の方法】

DS-AMKLの発症メカニズムを解明するために、以下の3つのステップにより、マウスおよびヒトES細胞を使ってモデル動物・細胞を作製する。1)染色体工学技術により様々なヒト21番染色体領域を持つ染色体断片を作製する。2)正常マウスまたはGATA1sマウスに1)の改変染色体を導入することで血液系表現型の異常と原因遺伝子領域を同定し、最終的にはヒト21番染色体上の特異的遺伝子破壊により原因遺伝子を同定する。3)ヒトES細胞またはGATA1s-ES細胞に1)の改変染色体を導入することで、様々な部分トリソミーヒトES細胞を作製し、in vitro および in vivo 血液分化誘導系により、原因遺伝子の同定と発症メカニズムの解明を目指す。

#### 【期待される成果と意義】

本研究で使用する人工染色体ベクターはヒトまたはマウス染色体に任意の改変を施しそれ自体を遺伝子導入ベクターとして利用するという新規のベクター系であり、導入可能なDNAの長さの制限がないなど、従来の遺伝子導入ベクターにはない多くの優れた特徴を備えている。従って、本研究で作製するヒト21番染色体導入モデルマウスやヒトESモデル細胞は独自のユニークなダウン症候群モデルマウス・モデル細胞になると考えられ、これまでのマウスモデル研究や患者由来細胞等を用いた研究では不可能であったDS-AMKLの症状に対応する原因遺伝子解明のための新たなツールとなることが期待される。また、本研究によりDS-AMKLだけでなく、染色体異数性の発がんへの役割など、成人のがん発症機構の理解を深め、症状改善のための医薬品開発などに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】

- Takiguchi M, Kazuki Y, Hiramatsu K, Abe S, Iida Y, Takehara S, Nishida T, Ohbayashi T, Wakayama T, Oshimura M. (2012 Nov) A Novel and Stable Mouse Artificial Chromosome Vector. *ACS Synth. Biol.* doi.org/10.1021/sb3000723
- Shinohara T, Tomizuka K, Miyabara S, Takehara S, Kazuki Y, Inoue J, Katoh M, Nakane H, Iino A, Ohguma A, Ikegami S, Inokuchi K, Ishida I, Reeves RH and Oshimura M (2001 May) Mice containing a human chromosome 21 model behavioral impairment and cardiac anomalies of Down syndrome. *Human Molecular Genetics*, volume:10, number:11, 1163-1175

#### 【研究期間と研究経費】

平成25年度-29年度  
161,800千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.med.tottori-u.ac.jp/chromosome/>