

機関番号：32612
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2009～2010
 課題番号：21790924
 研究課題名(和文)
 造血器腫瘍のリプログラミング治療
 研究課題名(英文)
 Reprogramming of hematological malignancies
 研究代表者
 松木 絵里 (MATSUKI ERI)
 慶應義塾大学・医学部・研究員
 研究者番号：80468503

研究成果の概要(和文)：

本研究では造血器悪性腫瘍のうち、低悪性度の腫瘍から悪性度の高い腫瘍へと形質転換する原因の特定と、これらを標的とした新規治療法の開発を行うことを目的とした研究を細胞のリプログラミングという観点に着目し行った。これまでの試みでは、既存の細胞株からは多能性幹細胞は得られていない。一方、本研究では造血器腫瘍において形質転換を起こしている因子を同定する試みとして **plasmablastic lymphoma** という稀な悪性リンパ腫の病態解析を行い、**Xbp1(s)** の発現が本腫瘍の形態的特徴に関与している可能性を同定し、**Xbp1(s)** の阻害作用を有するプロテアソーム阻害剤であるボルテゾミブが本腫瘍の治療に有効である可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：

The current research aimed on identifying the mechanism of transformation of low grade hematological malignancies into a highly aggressive tumor, and to develop novel therapeutics for these types of tumors through reprogramming technology. In order to understand the mechanism of transformation in hematological malignancies, we also focused on a rare subtype of lymphoma called plasmablastic lymphoma, and identified that the aberrant expression of Xbp1(s) led to the transformation into plasmablastic appearance, and that inhibition of Xbp1(s) through a proteasome inhibitor bortezomib harbored a potential for treatment for this type of lymphoma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：血液内科

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：造血器腫瘍、リプログラミング

1. 研究開始当初の背景

本研究開始当時、山中らにより Oct 3/4, Sox2, Klf4, c-Myc など特定の遺伝子をヒトの体細胞に導入することで多能性幹細胞を誘導することができるということが発見された。線維芽細胞のみならず肝細胞、膵臓細胞、リンパ球など様々な組織から iPS を誘導することができることが報告された。この背

景として、発生分化の過程においておこる様々なエピジェネティックな変化を未分化な状態に戻すことがその本態であると考えられている。

一方、腫瘍が発生するメカニズムとして、特に造血器腫瘍においては様々な遺伝子の変異と染色体転座の関与が知られている。一

方、これらの遺伝子変異と染色体転座のみでは発症につながらないことも多く、メチル化とヒストンアセチル化などのエピジェネティックな変化の寄与も大きいと考えられている。実際ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤や DNA メチル化阻害剤などの治療の有効性も認められており、癌化におけるエピジェネティックな変化の重要性が示唆されている。

これらの概念を結び合わせ、エピジェネティックな変化を取り除くことによって正常組織の発生が得られることから、iPS を誘導する遺伝子の癌細胞への導入により正常組織への分化、あるいはより未分化で悪性度の低い組織への脱分化が可能と考え本研究に着想した。

2. 研究の目的

特定の遺伝子をウイルスベクターを用いて導入することにより、ヒト体細胞を多能性幹細胞にリプログラミングできることが示され、この概念を腫瘍の治療に応用することに着目して本研究は立案された。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤や DNA メチル化阻害剤などのエピジェネティックな変化に対する薬剤の抗がん剤としての有用性が示されているように、癌化にエピジェネティックな変化が重要な役割を持つことがわかってい中、分化した体細胞を多能性幹細胞に戻す能力を有する遺伝子の癌細胞への導入によって癌化をもたらすエピジェネティックな変異をリプログラムし、正常なあるいは悪性度の低い組織へと変化させることが可能なのではないかと考えた。特に低悪性度、良性腫瘍から悪性へと形質転換する腫瘍においてはこのような脱分化療法とも呼ぶべき治療が可能なのではないかと考え、造血器悪性腫瘍の新規治療法を開発することを試みた。

3. 研究の方法

既存の慢性骨髄性白血病の細胞株を用い遺伝子(Oct 3/4, Sox 2, Klf-4, c-myc) 導入による腫瘍細胞株のリプログラミングの可能性ならびにバルプロ酸、transforming growth factor β 阻害剤、MEK 阻害剤などのリプログラミングを促進する因子を併用しての検討を行った。

Plasmablastic lymphoma の細胞株を患者腫瘍より樹立し、本例に特異的な染色体転座の解析から、本腫瘍における特徴的な形態変化のメカニズムを同定した。

4. 研究成果

造血器腫瘍細胞株のリプログラミングについては、現段階ではいわゆる多能性幹細胞は樹立されていない。

一方、造血器腫瘍の形質転換という点において、plasmablastic lymphoma の病態解析

を行い、本腫瘍で特異的に認められた染色体転座から、がん抑制遺伝子である p16 蛋白の発現の欠如ならびに多剤耐性を起こす MDR1 蛋白の発現が転座によって生じていることを示した。同時に、Xbp1(s)の発現が本腫瘍の形態的特徴に關与している可能性を同定した(図 1~5)。また Xbp1(s)の阻害作用を有するプロテアソーム阻害剤である bortezomib が本腫瘍の治療に有効である可能性を示した(図 6)。このように腫瘍特異的な因子を既知のリプログラミング因子と併用することで、新規治療法を開発することを今後の検討課題と考えている。

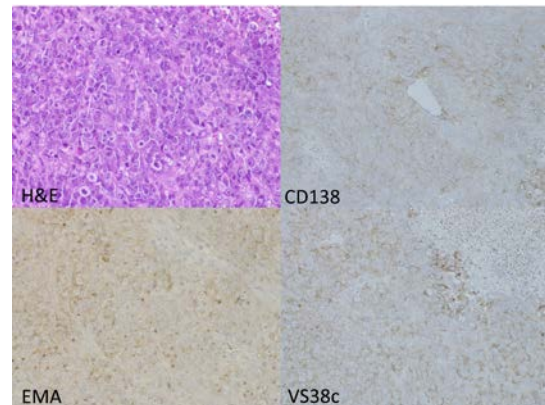


図 1 樹立した細胞株が患者腫瘍と同様の形態学的特徴を有することを確認した。

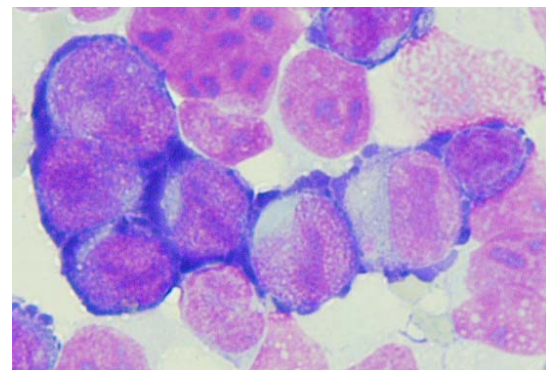


図 2 培養細胞株も形態的に患者腫瘍と同様の形態を呈することを確認した。

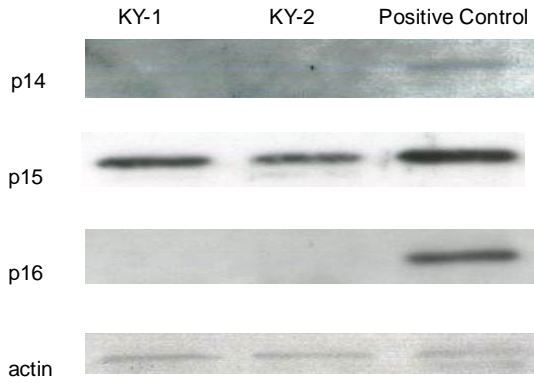


図3 がん抑制遺伝子である p16 の蛋白発現が腫瘍細胞株で欠失していることを確認した。

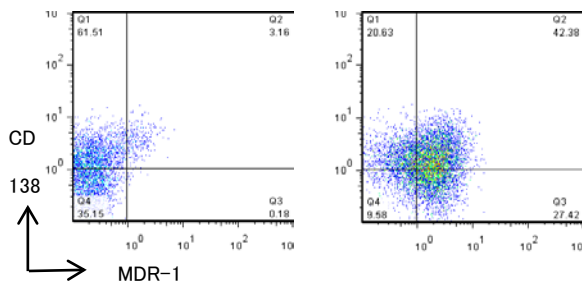


図4 腫瘍細胞株で多剤耐性の原因となる MDR-1 蛋白が細胞表面に発現していることを確認した。

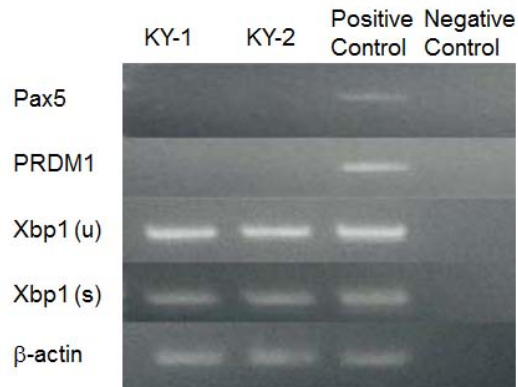


図5 腫瘍細胞株で Xbp1 遺伝子が発現していることを RT-PCR 法で確認した

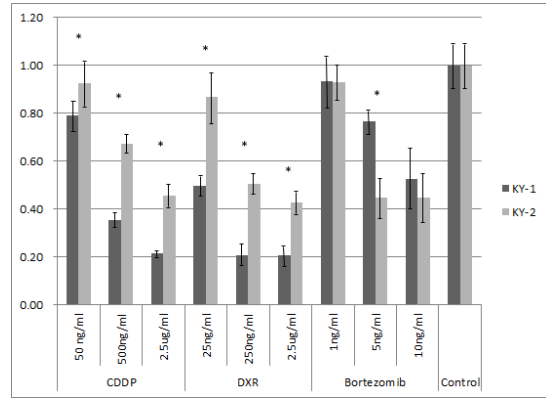


図6 プロテアソーム阻害剤である bortezomib が本腫瘍細胞株の増殖抑制効果を有することを示した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

Matsuki E, Miyakawa Y, Asakawa S, et al. Identification of loss of p16 expression and upregulation of MDR-1 as genetic events resulting from two novel chromosomal translocations found in a plasmablastic lymphoma of the uterus. *Clinical Cancer Research* 査読有 17 巻 8 号 2011, pp2101-2112.

[学会発表] (計1件)

Matsuki E, Miyakawa Y, Asakawa S, et al. Establishment of a Novel Cell Line of Plasmablastic Lymphoma with Loss of p16 Tumor Suppressor Protein and Overexpression of MDR. 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology. 2010, December 4-6, Orlando, USA.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松木 絵里 (MATSUKI ERI)

慶應義塾大学・医学部・研究員

研究者番号：80468503

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし