

## 自己評価報告書

平成 23 年 4 月 15 日現在

機関番号：15201  
研究種目：基盤研究 (B)  
研究期間：2008～2011  
課題番号：20390298  
研究課題名 (和文) Survivin を標的とした活性型 Flt3 陽性造血腫瘍に対する新たな治療戦略開発  
研究課題名 (英文) Targeting Survivin for hematological malignancies with activated Flt3  
研究代表者  
福田 誠司 (FUKUDA SEIJI)  
島根大学・医学部・准教授  
研究者番号：30273147

研究分野：医歯薬学  
科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：白血病、Survivin、ITD-Flt3、分子標的

### 1. 研究計画の概要

Survivin が ITD-Flt3 により生ずる異常造血や白血病幹細胞 (LSC) の自己複製や増殖に関わるかを明らかにする。更に、正常造血幹細胞 (HSC) と ITD-Flt3 陽性 LSC での Survivin 下流分子群の違い、またこの経路を選択的にブロックすることによる治療戦略の可能性について検討し、より有効で安全な AML 治療法開発の一助とする

### 2. 研究の進捗状況

ITD-Flt3 により生ずる急性白血病において Survivin が関わることをマウスモデルで明らかにした。また、正常造血幹細胞においても Survivin 機能が必要であることをみいだした。次に ITD-Flt3 により異常増殖する造血前駆細胞内で、Survivin の下流分子を同定した。これらをヒト AML の幹細胞で発現異常を示す分子群と比較したところ、137 個の分子を見いだした。すなわち、これらは HSC と比べて白血病幹細胞で発現異常が見られ、同時に Survivin の下流に存在する分子であると推測される。したがって、これらは白血病幹細胞で特異的に Survivin の下流に存在する分子である可能性がある。これらを機能的に分類すると EGFR シグナルの分子群が有意に多かった。これは、最近報告されている EGFR の抑制による AML の治療に対する有効性と一致する。

ITD-Flt3 の下流に存在する Survivin は、正常造血前駆細胞では p21<sup>CDKN1</sup> (p21) 依存性、非依存性に機能を発揮する。そこで、ITD-Flt3 の異常増殖における p21 機能を解析した。ITD-Flt3 により Survivin 同様に P21 の発現は上昇したが、p21 欠損マウス骨髄を

用いた ITD-Flt3 による異常増殖は更に増大した。すなわち、Survivin と異なり、p21 は異常増殖に対して抑制的であった。

また、Survivin 欠損マウスの HSC は正常マウス HSC に比べて増殖機能が損傷される。HSC 特異的な転写因子 Evi-1 発現は Survivin 欠損により減少した。Evi-1 を Survivin の欠損 HSC に強制発現すると HSC 機能は部分的に回復した。すなわち、Survivin は Evi-1 を介して HSC 増殖を制御する。

### 3. 現在までの達成度

② おおむね順調に進展している。

Survivin が ITD-Flt3 陽性の急性白血病モデルで治療標的となることを示し、白血病幹細胞の中で Survivin の下流に存在する異常発現を示す分子を同定した。論文報告や学会報告も進んでいる。

### 4. 今後の研究の推進方策

正常造血幹細胞と白血病細胞での Survivin 機能の差異を同定する。これにより白血病細胞特異的に作用し、造血幹細胞には悪影響が最小な Survivin 標的治療を目指す。

### 5. 代表的な研究成果

(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 5 件)

- 1) Fukuda S, Abe M, Onishi C, Taketani T, Purevsuren J, Yamaguchi S, Conway EM, Pelus LM. Survivin Selectively Modulates Genes Deregulated in Human Leukemia Stem Cells. *Journal of Oncology* (in press)

- 査読有り
- 2) Srirangam A, Milani M, Mitra R, Guo Z, Rodriguez M, Kathuria H, **Fukuda S**, Rizzardi A, Schmechel S, Skalnik DG, Pelus LM, Potter DA. The Human Immunodeficiency Virus Protease Inhibitor Ritonavir Inhibits Lung Cancer Cells, in Part, by Inhibition of Survivin. *Journal of Thoracic Oncology* (in press) 査読有り
  - 3) **Fukuda S**, Singh P, Moh A, Abe M, Conway EM, Boswell HS, Yamaguchi S, Fu XY, Pelus LM. Survivin Mediates Aberrant Hematopoietic Progenitor Cell Proliferation and Acute Leukemia in Mice Induced by Internal Tandem Duplication of Flt3. *Blood* 2009;114 (2): 394-403, 査読有り
  - 4) Guzman JR, **Fukuda S**, Pelus LM. Inhibition of caspase-3 by Survivin prevents Wee1 Kinase degradation and promotes cell survival by maintaining phosphorylation of p34Cdc2. *Gene Ther Mol Biol* 2009;13, 264-273, 査読有り
  - 5) Pelus LM, **Fukuda S**. Chemokine-mobilized adult stem cells; defining a better hematopoietic graft *Leukemia*. 2008; 22:466-73. 査読有り

[学会発表] (計 5 件)

- 1) **Fukuda S**, Singh P, Hoggatt J, Speth JM, Abe M, Conway EM, Crispino JD, Nucifora G, Yamaguchi S, Pelus LM. Survivin Modulates Gene Expression that Connect through an Extensive Functional Signaling Network And Regulates Proliferation of Hematopoietic Stem Cells through Evi-1. *52<sup>nd</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology, Orlando, FL*, 2010/12/7
- 2) **Fukuda S**. Blood Stem Cells and Leukemia: How do they move in our body? *Ningxia-Japan Annual Genetic Metabolic Disease Forum, Ningxia, China*, 2010/9/21
- 3) **Fukuda S**, Mori S, Abe M, Yamaguchi S, Pelus LM. ITD-Flt3 Enhances Migration of Hematopoietic Cells through Aberrant CXCR4 Signaling Pathways Overlapping but Functionally Distinct from SDF1/CXCR4 Signaling Axis in Normal Hematopoietic Cells. *51<sup>st</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology, New Orleans, LA*, 2009/12/7
- 4) **Fukuda S**, Abe M, Yamaguchi S, Pelus LM. Overlapping but Distinct Role of p21<sup>WAF1/CDKN1</sup> and Survivin in Hematopoietic Progenitor Cell

Proliferation, *50<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology, San Francisco, CA*, 2008/12/8

- 5) **Fukuda S**, Sampath J, Singh P, Pelus LM. Survivin Regulates Proliferation and Expression of Genes Affecting Divergent Cellular Functions in Hematopoietic Stem Cells, *37<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the International Society of Experimental Hematology, Boston, MA, USA* 2008/7/14

[図書] (計 2 件)

- 1) **Fukuda S** and Pelus LM, Role of Survivin in Adult Stem Cells and Cancer, Editor: Mikkel L. Sorensen Stem Cell Applications in Diseases, Nova Science Publishers Inc. NY, 257-270, 2008
- 2) **Fukuda S** and Pelus LM. Transmigration of CD34<sup>+</sup> cells, Editor: Kevin D. Bunting *Methods Mol Biol*, Hematopoietic Stem Cell Protocols, Humana Press, NJ 430:55-75, 2008

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :  
 発明者 :  
 権利者 :  
 種類 :  
 番号 :  
 出願年月日 :  
 国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :  
 発明者 :  
 権利者 :  
 種類 :  
 番号 :  
 取得年月日 :  
 国内外の別 :  
 [その他]

<http://www.med.shimane-u.ac.jp/pediatrics/2-3/2-3.html>