

機関番号 : 15401

研究種目 : 基盤研究 (C)

研究期間 : 2008~2010

課題番号 : 20591126

研究課題名 (和文) 慢性骨髄性白血病モデルマウスにトランスポゾンを用いた新規がん抑制遺伝子の単離

研究課題名 (英文) Isolation of novel anti-oncogenes using transposon in model mice for chronic myelogenous leukemia

研究代表者 本田 浩章 (HONDA HIROAKI)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授

研究者番号 : 40245064

研究成果の概要 (和文) :

慢性骨髄性白血病は造血幹細胞の腫瘍であり、数年の慢性期を経た後に急性白血病に似た致死的な病態に移行することを特徴とする (急性転化)。急性転化についてはがん抑制遺伝子の欠失が想定されているが、その機構は明らかでは無い。我々は、慢性骨髄性白血病のトランスジェニックマウスに、トランスポゾンのトランスジェニックマウス、トランスポゼーゼのノックインマウス、および Bloom 遺伝子の発現抑制マウスを掛け合わせることにより、新規がん抑制遺伝子の単離を試みた。これらのバックグラウンドを持つマウスが得られており、現在表現型の解析を行なっている。

研究成果の概要 (英文) :

Chronic myelogenous leukemia (CML) is a disorder of hematopoietic stem cells, and is characterized in that after several years' duration of chronic phase, it inevitably accelerates and progresses into fatal blast phase resembling to acute leukemia (blast crisis). Blast crisis is considered to be caused by loss of anti-oncogene(s), but its precise mechanism(s) remains unclear. To isolate novel anti-oncogene(s), we crossed CML transgenic mice with transposon transgenic mice, transposase knockin mice, and Bloom suppression mice. Mice with aimed genetic background were obtained and currently their phenotypes were being analyzed.

交付決定額

(金額単位 : 円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野 : 血液内科学

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 : 慢性骨髄性白血病、トランスポゾン、がん抑制遺伝子

1. 研究開始当初の背景

慢性骨髄球性白血病 (Chronic Myelogenous Leukemia, CML) は、数年の慢性期の後に急性白血病に似た病態に移行し、致死的な経過をたどる (急性転化)。急性転化においては、がん抑制遺伝子の関与が予想されているがその分子機構は未だに解明されていない。

2. 研究の目的

我々は、CML のモデルマウスを作製する目的で、独自に単離したプロモーターを用いて、CML のトランスジェニックモデルの開発に成功した。この CML のモデルマウスを用いて、CML 急性転化に関わる新規がん抑制遺伝子を単離することを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

CML のトランスジェニックマウスに、トランスポゾンのトランスジェニックマウスを掛け合わせ、さらにトランスポゼースのノックインマウスを掛け合わせた。このマウスにおいて、トランスポゾンにより破壊される遺伝子が両アリルになる様に、Bloom 遺伝子を発現抑制するマウスを掛け合わせた。

4. 研究成果

CML のトランスジェニックマウス、トランスポゾンのトランスジェニックマウス、かつトランスポゼースのノックインマウスは得られたが、ここに Bloom 遺伝子発現抑制マウスを掛け合わせたところ、このマウスのホモマウスが生まれて来ないため、アッセイが困難であった。そこで、マウスのバックグラウンドを B6 系統から ICR 系統に変えたところ、頻度は低いが Bloom 遺伝子発現抑制のホモマウスを得ることに成功した。現在のこのマ

ウスを用いて Bloom 遺伝子は発現抑制の誘導を行ない、マウスが急性転化を起こすかどうかについて観察を行なっている。

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 13 件) 全て査読有り

1. Honda H, Takubo K, Oda H, Kosaki K, Tazaki T, Yamasaki N, Miyazaki K, Moore KA, Honda Zi, Suda T, Lemischka IR. Hemp, an mbt domain-containing protein, plays essential roles in hematopoietic stem cell function and skeletal formation. **Proc Natl Acad Sci USA** 108(6), 2468-2473, 2011
2. Miyazaki K, Miyazaki M, Guo Y, Yamasaki N, Kanno M, Honda Zi, Oda H, Kawamoto H, and Honda H. The role of the basic helix-loop-helix transcription factor Dec1 in the regulatory T cells. **J Immunol** 385(12), 7330-7339, 2010
3. Nagamachi A, Htun PW, Ma F, Miyazaki K, Yamasaki N, Kanno M, Inaba T, Honda Zi, Okuda T, Oda H, Tsuji K, and Honda H. A 5' untranslated region containing the IRES element in the Runx1 gene is required for angiogenesis, hematopoiesis and leukemogenesis in a knock-in mouse model. **Dev Biol** 345, 226-236, 2010
4. Tazaki T, Sasaki T, Uto K, Yamasaki N, Tashiro S, Sakai R, Tanaka M, Oda H, Honda Zi, and Honda H. p130Cas plays essential roles in liver development by regulating sinusoidal endothelial cell fenestration. **Hepatology** 52, 1089-1099,

- 2010
5. Yamasaki N, Miyazaki K, Nagamachi A, Koller R, Oda H, Miyazaki M, Sasaki T, Honda Zi, Wolff L, Inaba T, and Honda H. Identification of *Zfp521/ZNF521* as a cooperative gene for *E2A-HLF* to develop acute B-lineage leukemia. **Oncogene** 29, 1963-1975, 2010
 6. Honda Zi, Suzuki T, and Honda H. Identification of CENP-V as a novel microtubule-associating molecule that activates Src family kinases through SH3 domain interaction. **Genes Cells** 14, 1383-1394, 2009
 7. Sanada M, Suzuki T, Shih LY, Otsu M, Kato M, Yamazaki S, Tamura A, Honda H, Sakata-Yanagimoto M, Kumano K, Oda H, Yamagata T, Takita J, Gotoh N, Nakazaki K, Kawamata N, Onodera M, Nobuyoshi M, Hayashi Y, Harada H, Kurokawa M, Chiba S, Mori H, Ozawa K, Omine M, Hirai H, Nakauchi H, Koeffler HP, and Ogawa S. Gain-of-function of mutated C-CBL tumour suppressor in myeloid neoplasms. **Nature** 460, 904-908, 2009
 8. Nagamachi A, Yamasaki N, Miyazaki K, Oda H, Miyazaki M, Honda Zi, Kominami R, Inaba T, and Honda H. Haploinsufficiency and acquired loss of *Bcl11b* and *H2AX* induced blast crisis of chronic myelogenous leukemia in a transgenic mouse model. **Cancer Sci** 100, 1219-1226, 2009
 9. Miyazaki K, Yamasaki N, Oda H, Kuwata T, Kanno Y, Miyazaki M, Komeno Y, Kitaura J, Honda Zi, Warming S, Jenkins NA, Copeland NG, Kitamura T, Nakamura T, and Honda H. Enhanced expression of *p210BCR/ABL* and aberrant expression of *Zfp423/ZNF423* induce blast crisis of chronic myelogenous leukemia. **Blood** 113, 4702-4710, 2009
 10. Sasaki T, Watanabe W, Muranishi Y, Kanamoto T, Aihara M, Miyazaki K, Tamura H, Saeki T, Oda H, Souchelnytskyi N, Souchelnytskyi S, Hirohiko A, Honda Zi, Furukawa T, Mishima HK, Kiuchi Y, and Honda H. Elevated intraocular pressure, optic nerve atrophy, and impaired retinal development in ODAG transgenic mice. **Invest Ophthalmol Vis Sci** 50, 242-248, 2009
 11. Mizuno T, Yamasaki N, Miyazaki K, Tazaki T, Koller R, Oda H, Honda Zi, Ochi M, Wolff L, and Honda H. Overexpression/enhanced kinase activity of BCR/ABL and altered expression of Notch1 induced acute leukemia in p210BCR/ABL transgenic mice. **Oncogene** 27, 3465-3474, 2008
 12. Tazaki T, Miyazaki K, Hiyama E, Nakamoto T, Sakai R, Yamasaki N, Honda Zi, Noda M, Miyasaka N, Sueda T, and Honda H. Functional analysis of Src homology 3-encoding exon (exon 2) of p130Cas in primary fibroblasts derived from exon 2-specific knockout mice. **Genes Cells** 13, 145-157, 2008
 13. Miyazaki M, Miyazaki K, Itoi M, Katoh Y, Guo Y, Kanno R, Katoh-Fukui Y, Honda H, Amagai T, van Lohuizen M, Kawamoto H, and Kanno M. Pre-TCR-induced thymocyte proliferation is epigenetically maintained through BMI-1-mediated p19Arf repression. **Immunity** 28, 231-245, 2008

[学会発表] (計3件)

1. 宮崎和子, 宮崎正輝, 山崎憲政, 菅野雅元, 本田浩章, bHLH型転写因子 Dec1 の発現調節は T 細胞の胸腺内セレクションと分化に必要なである日本血液学会年会 2008 年 10 月 10 日 京都
2. Ueda T, Inagaki M, Nagamachi A, Yamasaki N, Matsui H, Takubo K, Konuma T, Suda T, Iwama A, Inaba T, Honda H. Deregulated expression of Fbxl10, a histone demethylase, contributes to leukemia development. 第 72 回日本血液学会 2010 年 9 月 25 日 横浜
3. 稲垣舞子, 小山浩史, 菊池章, 本田浩章 造血細胞における Wnt5a の欠失は p210BCR/ABL によって引き起こされる CML を増悪させる 第 69 回日本癌学会学術総会 2010 年 9 月 22 日 大阪

[その他]

ホームページ等

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/sosai/top.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本田 浩章 (HONDA HIROAKI)
広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授
研究者番号：40245064

(2) 研究分担者

本田 善一郎 (HONDA ZEN-ICHIRO)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：70238814

堀江 恭二 (HORIE KYOJI)

大阪大学・医学(系)研究科・准教授

研究者番号：30333446

(3) 連携研究者 なし

()

研究者番号：