

2015
Oct
特別号

Newsletter

自治医科大学 地域医療オープンラボ

白血病の早期発見・発症予防に役立つ遺伝子異常を発見

分子病態治療研究センター・幹細胞制御研究部の和田妙子助教らは、広島大学・原爆放射線医科学研究所との共同研究で、前白血病性幹細胞の形成に関与するエピジェネティック遺伝子異常を明らかにしました。その研究成果が米国血液学会機関誌 BLOOD の 2015 年 6 月 12 日号に掲載されましたので、和田先生に研究の経緯と意義を伺いました。

論文: Taeko Wada, Daisuke Koyama, Jiro Kikuchi, Hiroaki Honda and Yusuke Furukawa: Overexpression of the Shortest Isoform of Histone Demethylase LSD1 Primes Hematopoietic Stem Cells for Malignant Transformation. **BLOOD** 125: 3731-3746, 2015.

リンク先 <<http://www.bloodjournal.org/content/125/24/3731>>

Q1. 前白血病性幹細胞とは何ですか？

急性白血病は骨髄中にわずかに存在する造血幹細胞が突然がん化し、その名のとおり急激な経過を辿る疾患と考えられています。ところが近年、急性白血病も少なくとも2つのステップを踏んで発症に至ることがわかってきました。このうち最初のステップとして2014年に提唱されたのが、前白血病性幹細胞という概念です (Shlush et al. Nature 506: 328, 2014)。前白血病性幹細胞とは、自己のコピーを作る能力(自己複製能)が亢進しているものの、正常に分化することが可能な造血幹細胞で、個体レベルでの血球産生には大きな影響を及ぼしません。しかしながら付加的な遺伝子異常がおけると容易に急性白血病を発症することから、白血病の”種”と考えられます。したがって前白血病性幹細胞が生ずるメカニズムを明らかにすることは、白血病の早期発見や発症予防に重要です。

Q2. エピジェネティック遺伝子異常とは？

遺伝子の適正な発現はさまざまな細胞現象・恒常性の維持に必須ですが、その調節機構には2種類あることがわかってきました。1つは特定のDNA配列に固有の転写因子が結合して制御する場合で、系統特異的遺伝子などに見られます。一方、DNA配列には関係なく、転写調節領域の高次構造の変化によって遺伝子発現の促進や抑制がおこることが明らかにされました。これをエピジェネティクスと呼び、メカニズムとしてDNAメチル化とヒストン化学修飾(アセチル化・メチル化・リン酸化など)の2つが知られております。これまでの報告で、DNAメチル化を制御する酵素であるDnmt3AやTET2の変異が造血幹細胞に生ずると、前白血病性造血幹細胞が形成されることがわかっておりました。

Q3. 今回の研究成果について説明してください。

私たちはエピジェネティック制御因子の1つであるヒストン脱メチル化酵素LSD1に着目しました。LSD1はヒストンH3K4およびH3K9を脱メチル化する酵素で、主にエンハンサー領域に作用して遺伝子発現を負または正に制御します。LSD1の発現をスクリーニングしたところ、造血幹細胞ではきわめて低いレベルに抑制されているのに対し、白血病細胞とくにTリンパ芽球性リンパ腫/白血病(T-LBL)では強く発現しておりました。そこで、造血幹細胞特異的にLSD1を強発現するトランスジェニック・マウスを作製したところ、造血幹細胞の自己複製亢進が認められましたが、分化能は正常に保たれておりました。1年半以上の観察でも白血病の発症や造血障害は出現しませんでした。そこで放射線照射を行ってみると、LSD1トランスジェニック・マウスは野生型に比べ、高率かつ早期にT-LBLを発症しました。遺伝子解析を行うと、T-LBLのドライバー変異として知られるNotch遺伝子の点突然変異が検出されました。以上よ

り、LSD1 の発現制御は造血幹細胞の恒常性維持に重要な役割を果たしており、その異常は1次的遺伝子異常 (1st hit) として前白血病性幹細胞の形成に関与することが明らかになりました。そこにNotch 遺伝子変異などの2nd hit が加わると急性白血病とくにT-LBL が発症すると考えられます (下図参照)。

Q4. 今回の研究の意義と今後期待されることは？

前白血病性幹細胞は70歳以上の高齢者の10~20%に見られ、日常生活には支障ありませんが、放射線暴露などによる白血病の潜在的リスクを有すると考えられます (Jaiswal et al. NEJM 371: 2488, 2014)。今回の発見は、LSD1 をマーカーとして白血病のハイリスク群を明らかにするもので、被曝を避けることによる発症リスクの軽減、さらには開発中のLSD1 阻害剤による積極的な予防などへの展開が期待されます。

