

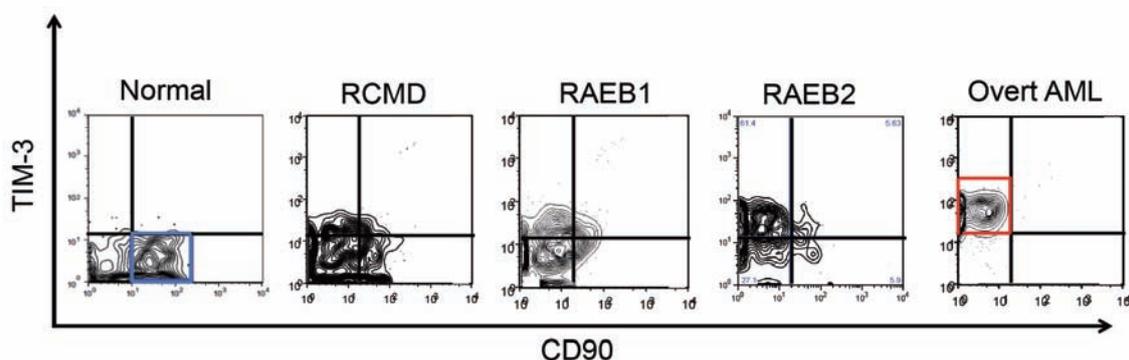
骨髓異形成症候群の病態および病期進行に関与する異常幹細胞クローンの研究



九州大学医学部病態修復内科 日本学術振興会特別研究員 菊繁 吉謙

骨髓異形成症候群 (Myelodysplastic syndromes: MDS) は、造血幹細胞レベルで獲得された遺伝子異常群に起因する無効造血、および分化障害による血球形態異常を特徴とする疾患です。MDSは、多くの症例で急性骨髄性白血病 (acute myelogenous leukemia: AML) に移行するため、前白血病状態としての性格も併せ持っています。MDSは高齢者に頻発し、高齢化社会を迎える現在において、特に新規治療法開発への期待が高い疾患群であり、我々は、このMDSの病期進行に関して、異常造血幹細胞と正常造血幹細胞を分離し、異常な造血幹細胞の生物学的な特徴を明らかにするべく、研究を行っています。我々は、これまでにAMLにおける腫瘍の本体ともいえる自己複製能力を有する腫瘍性幹細胞である白血病幹細胞 (leukemic stem cells: LSCs) がTIM-3という分子を細胞表面に高発現し、治療標的になりうることを報告しています (Kikuchi et al, Cell Stem Cell 7, 2010)。TIM-3は正常造血幹細胞にはその発現が認められない分子であり、異常な白血病幹細胞と正常な造血幹細胞を分離することが可能ではと考え、本研究においてもTIM-3をマーカーとして異常造血幹細胞の分離に取り組んでいます。我々は、多数のMDS症例において、その病期別に、CD34陽性CD38陰性造血幹細胞分画のTIM-3発現を解析しました。図1に代表的なマルチカラーフローサイトメーターのデータを示します。TIM-3陽性細胞は、芽球の増加していない多血球系異形成を伴う不応性血球減少 (Refractory cytopenia with multilineage dysplasia: RCMD) では、CD34陽性CD38陰性分画に一部のみ存在しますが、芽球の増加、すなわち、MDSの病期進行 (RCMD→RAEB1→RAEB2) に伴い、CD34陽性CD38陰性幹細胞分画内でTIM-3陽性異常細胞の割合が増加し、急性骨髄性白血病に移行する (Overt AML) と、幹細胞分画はTIM-3陽性の白血病幹細胞で完全に占められていることを見出しました。

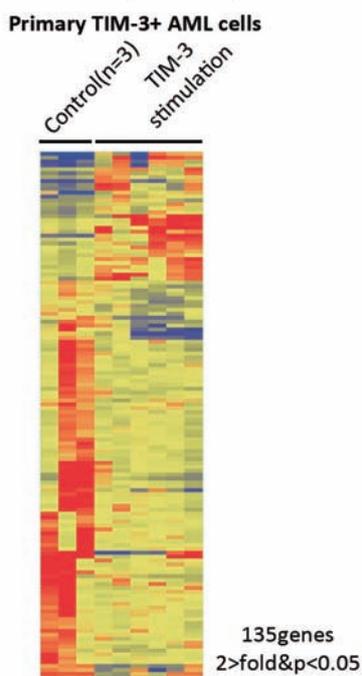
図1 CD34⁺CD38⁻分画におけるTIM-3発現



現在では、解析症例を増やして同様の研究を行っていますが、TIM-3を発現する異常な表面形質を有する幹細胞の割合は有意にMDSの病期進行に伴って上昇していることを確認しています。これらのデータは、TIM-3が白血病への進展に何らかの寄与をしている機能的な分子である可能性を示唆しているものと我々は考えました。そこで現在では、TIM-3分子を表面マーカーとして用いて、正常造血

幹細胞と異常造血幹細胞をFACSにより分離し、その遺伝子発現を解析する研究に加えて、TIM-3自体の異常造血幹細胞における機能を解明するべく研究を行っています。左図にマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析の結果を示します。TIM-3を発現するAML細胞において、TIM-3刺激を行いどのような遺伝子発現変化が生じるかを検討しました。その結果、TIM-3刺激によりTIM-3陽性AML細胞において、いくつかの重要な転写因子群の遺伝子発現が有意に変化することを見出しました。即ち、TIM-3は単なる表面抗原ではなく、MDSあるいは、AMLにおいて白血病幹細胞にとって機能的な分子であることが示唆されました。現在は、MDSにおける解析と合わせて、TIM-3分子自体の機能解析も行っています。

Microarray analysis



本研究は、難病医学研究財団平成24年度医学研究奨励助成事業からのサポートを頂き遂行することができました。貴重な援助を頂きました公益財団法人難病医学研究財団の関係者の皆様にご場をお借りして深く感謝申し上げます。

