



大学院医学系研究科教授
野阪 哲哉

のさかてつや
博士(医学)
専門分野は、分子生物学、ウイルス学、血液学

この記事に関連した情報は以下のアドレスでもご覧いただけます。
http://www.medic.mie-u.ac.jp/microbiol/



白血病細胞の増殖特性を調べる実験の様子

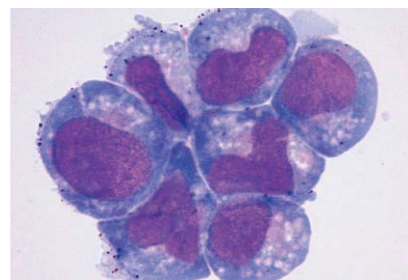
難治性白血病の発生機構を解明し、分子標的療法の開発を目指す。

胎児期に発症する難治性の乳児白血病は、その大半で MLL 遺伝子が染色体の相互転座による組み換えを起こしています。医学系研究科では独自に開発したマウスモデルを用いて MLL 関連白血病が生じる分子機構を解析し、新規治療薬の開発に役立てることを目指しています。

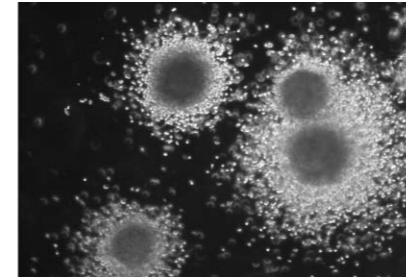
遺伝子異常による乳児白血病

不治の病の代名詞であった白血病の治療法はこの40年の間にめざましい進歩を遂げ、骨髄移植や臍帯血移植は白血病の完全治癒さえ可能にしました。しかし、移植治療を行うためには、まず薬剤でがん細胞を死滅させる必要があります。ある種の白血病は薬が効きにくく、結果、移植もできず、予後不良です。その代表が MLL 遺伝子異常をもった乳児白血病です。

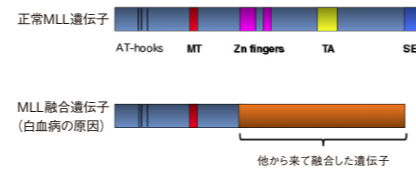
乳児白血病には二つの大きな特徴があります。第一は、MLL 遺伝子が染色体の相互転座という遺伝子組み換えを起こしている例が多に多いことです。白血病は骨髄性とリンパ性に分けられますが、乳児白血病では骨髄性の半分、リンパ性の7、8割が MLL 融合遺伝子形成を原因としています。染色体相互転座により、MLL 遺伝子が本来別の場所に存在する遺伝子との間で融合遺伝子を形成し、それががん遺伝子として働くことによって白血病を引き起こします。第二は、白血病細胞の発生が生ま



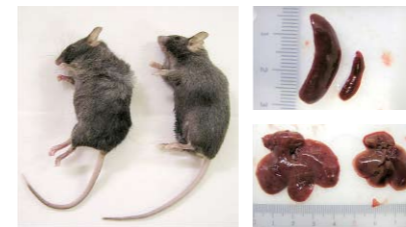
白血病細胞を染色し、顕微鏡で観察した様子



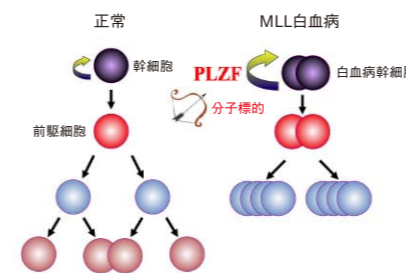
軟寒天培地の中で塊となって増殖する白血病細胞の集団。点のように見える一つ一つが白血病細胞



正常な MLL 遺伝子と MLL 融合遺伝子の比較



マウスで再現した白血病。いずれも左側が白血病



PLZF という遺伝子が白血病細胞の発生と増殖において重要な働きを担っている

れる前、すなわち子宮内発症であることです。MLL 融合遺伝子形成に第二の遺伝子、通常はチロシキナーゼと呼ばれるグループに属する遺伝子の変異が加わることで、胎児期に白血病細胞が発生します(2ヒットモデル)。その後、増殖した白血病細胞が正常の造血細胞の産生を抑制し始めると、元気がない、顔色が悪い、鼻血、感染症といった症状から病気が見つかり、精査にて乳児白血病と診断されます。

マウスで白血病を再現する

マウスの骨髄細胞にヒト MLL 融合遺伝子を強制的に発現させることによって、白血病に似た造血細胞異常をマウス生体内で再現することができます。そこに、さらに活性化型 FLT3 と呼ばれるチロシキナーゼ遺伝子も強制発現させると、乳児白血病と同じ異常が再現されました。チロシキナーゼ遺伝子が活性化されると細胞内のさまざまな信号伝達経路が活性化されますが、その中でも Ras/Raf/MAPK 遺伝子経路の活性化が白血病の発症において重要な役割を担っていることがわかりました。ただ、チロシキナーゼ分子は分子標的療法のターゲットの一つと考えられますが、MLL 関連のがん化における主役はあくまで MLL 融合遺伝子であり、実際、FLT3 チロシキナーゼ阻害剤単独では、白血病の治療には効果は不十分です。

白血病幹細胞の発見

造血細胞には最も未熟な細胞(幹細胞)から分化成熟した細胞まで、いくつかの分化段階がありますが、MLL 融合遺伝子がどの分化段階で生じても白血病細胞ができるわけではありません。独自に開発した特殊な遺伝子改変マウスを用いた実験では、骨髄性白血病の場合は造血幹細胞に MLL 融合遺伝子が生じた場合にのみ白血病が生じました。最近の研究から白血病細胞にも正常細胞と同様、白血病幹細胞と呼ばれる大元の細胞(がん幹細胞)があり、そこからすべての白血病細胞が生じていることが明らかになりつつありますが、MLL 関連乳児白血病の少なくとも一部の例では、白血病幹細胞の起源は造血幹細胞だったわけです。シャンパンタワーを思い浮かべていただくと、頂上のグラスが白血病幹細胞に相当します。そして、この頂上のグラスの中身は尽きることがないのです。

分子標的療法の候補遺伝子

では、MLL 融合遺伝子は、どのように白血病幹細胞の生成に関わっているのでしょうか?白血病幹細胞の性質の最大の特徴は自己複製能と呼ばれる、分化せずに自分と同じ未分化な段階の細胞を複製できる能力を有することです。その性質は培養皿の中で MLL 融合遺伝子を強制発現させることによって再現可能ですが、MLL 融合遺伝子によって活性化される遺伝子の中にその責任遺伝子があるはずですが、マウス骨髄細胞を用いた培養皿内の実験によって、自己複製活性を作り出す遺伝子の一つが PLZF という遺伝子であることがわかりました。マウス個体を用いた実験でも PLZF 遺伝子が白血病の発症に重要な役割を担っていることがわかりました。生まれつき PLZF 遺伝子の機能をなくしたマウスでも正常造血は保たれますので、PLZF 分子は、治療標的にしても造血細胞に対する副作用はほとんどないと考えられます。したがって、PLZF は分子標的療法のターゲットの有力な候補の一つといえるでしょう。このように、難病における複雑な発症機構も、遺伝子改変などによる独自のモデル動物を作出し、詳細に解析することにより、治療への手がかりが見つかることもあるわけです。