

研究助成金

白血病の根治を願って

清水 律子

未熟な造血幹細胞から、それぞれ固有の性質をもった成熟した血球が過不足なく産生されるためには、その産生の過程で増殖、分化、細胞死に関わる制御が正しく行われることが必要です。転写因子 GATA1 は、このような制御を包括的に司る鍵因子として、赤血球や巨核球・血小板産生に重要な役割を担っています。近年、この GATA1 が正しく機能しない状態が、白血病発症の素地を作ることがわかってきました。

私たちは、赤血球分化には GATA1 の「発現量」が大切であり、発現量が不足すると赤芽球系白血病の前癌病態を作り、さらに遺伝子異常が蓄積して白血病を発症することを報告してきました。その一方で、ダウン症候群（21 トリソミー）に随伴する巨核芽球性白血病やその前癌病態である一過性骨髄増殖症では、高率にアミノ末端領域を欠失した短型 GATA1 が発現していることが報告され、注目を浴びてきました 21 トリソミーという状態に GATA1 「構造」の異常が重なると一過性骨髄増殖症を発症し、さらに未知の遺伝子異常が蓄積して白血病を発症するという、多段階白血病発症の道筋がはっきりと見えてきたからです。

そこで、遺伝子操作により、ヒトと同様に短型 GATA1 を発現しているマウスを作成したところ、すべてのマウスにおいてヒトと同様の前白血病病態が観察され、しかも、一部のマウスで巨核芽球性白血病を発症しました。ここで注目すべき点は、これらのマウスは

21トリソミーではないということです。すなわち、ダウン症候群患児に高頻度に発症する白血病であっても、21トリソミーは白血病発症には必須ではなく、GATA1の機能異常が第一義的に重要であると考えられます。ダウン症候群患児は様々な全身性の病態を伴っていますので、おそらく21トリソミーがGATA1遺伝子変異の発生頻度に影響を及ぼしていると考えています。

前述のように、GATA1は、赤血球や巨核球造血の恒常性維持には欠くことのできない転写因子です。そして、その特異的な機能異常（発現量低下と構造異常）が、それぞれ赤血球系列と巨核球系列の系列特異的な未熟前駆細胞の異常蓄積を引き起こすことは非常に興味深いことです。また、異なったメカニズムにより引き起こされた前白血病状態であるにもかかわらず、何れの場合もGATA1単独の機能異常では白血病発症には至らず、白血病発症にはさらなる遺伝子変異の蓄積が必要である点にも着目すべき、と思います。私たちは、現在、前白血病状態から白血病に転化する引き金を探索しているところです。

現在の白血病治療は、網羅的に白血病細胞に障害をあたえる強力な化学療法が主流ですが、このような薬剤は正常の細胞へも大きな障害を与えます。また、根治のためには白血病細胞を一個残らず淘汰することが必要なので、強力な化学療法を繰り返し行う必要があります。ですから、多くの患者さんが長期にわたって重い副作用に苦しんでいます。近年、白血病発症のメカニズム解析研究が進展しつつあり、個々の白血病細胞が固有に持つ性質をターゲットとした分子標的療法の有用性が注目を浴びてきています。私は、白血病の発症メカニズムを明らかにし、科学的根拠に立脚した治療法の開発が重要であると考えています。このような基礎研究を丹念に行い、

一つでも多くの白血病を根治することを目標にして研究を進めたいと考えています。

最後になりましたが、本研究を遂行するに当たり、公益財団法人高松宮妃癌研究基金より平成21年度研究助成金を賜り、「白血病自然発症マウスを用いた多段階発がんメカニズムの解析」の研究を推進することができましたことを心より感謝申し上げます。

(東北大学大学院教授)