

平成 26 年度 金沢大学がん進展制御研究所 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		IDH 変異を有するがんのモデル動物の作成
研究代表者	所属・職名・氏名	国立がん研究センター・分野長・北林一生
研究分担者	所属・職名・氏名	国立がん研究センター・研究員・小川原陽子
受入担当教員	職名・氏名	教授・平尾敦
【研究目的】	<p>イソクエン酸デヒドロゲナーゼ (IDH) をコードする <i>IDH1</i> 遺伝子及び <i>IDH2</i> 遺伝子は、急性骨髄性白血病の他、脳腫瘍・骨髄異形成症候群・胆管がん・軟骨肉腫・骨肉腫・骨巨細胞腫・血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫など様々ながんにおいて高頻度に変異が見られる。野生型 IDH は、イソクエン酸を α ケトグルタル酸 (α-KG) に変換するが、変異型 IDH は、野生型と異なり、α-KG を 2-ヒドロキシグルタル酸 (2HG) に変換する活性を持つことから、変異型 IDH は正常細胞にはないがん特異的な理想的な治療標的である。しかしながら、これまでがんにおける変異型 IDH の役割を評価する動物モデルがないため、変異型 IDH を標的とした治療薬の開発は困難であった。本研究では変異型 IDH 遺伝子変異を有する急性骨髄性白血病のマウスモデルを作製し、変異型 IDH の標的妥当性を検証を行う。</p>	
【研究内容・成果】	<p>変異型 IDH 依存的な AML 発症モデルマウスの作製を試みた。マウス造血系前駆細胞に IDH2/R140Q, NPMc, DNMT3A/R882H, FLT3-ITD (この組み合わせを以後略して INDF と称する) を感染させてマウスに移植すると、全マウスが AML を発症した。このとき、INDF 4 変異遺伝子のうちどれか一つを欠いた 3 遺伝子の組み合わせでは AML の発症が著しく遅延したことから、INDF 4 変異遺伝子全ての発現が速やかに AML を発症させるためには必要であることが明らかになった。この変異型 IDH2 は依存的な AML モデルマウスを用いて、変異型 IDH2 が AML の維持に必要であるかどうかを調べることが可能となった。</p> <p>変異型 IDH2 が AML の維持に必要であるかを調べるために、IDH2/R140Q を loxp 配列で挟み込み、tamoxifen により Cre の発現を誘導して IDH2/R140Q をノックアウト出来る系を作製した。この floxed-IDH2/R140Q を NPMc, DNMT3A/R882H, FLT3-ITD と共に NPM+/-造血系前駆細胞に感染させて AML を発症させ、そしてその AML 細胞を用いて 2 次移植を行った。2 次移植したマウスに tamoxifen を投与すると 2HG レベルが減少し、そしてマウスの生存期間が著しく伸びた。tamoxifen 投与をしたマウスの AML 細胞では、まず既知の白血病幹細胞マーカー (L-GMP, MCSFR) を発現する細胞の割合が減少し、その後 AML 細胞の減少が起きていた。このことは、変異型 IDH は白血病幹細胞の生存および維持には必要であるが、分化した細胞における必要性は低いことを示唆している。tamoxifen 処理をした AML 細胞を 3 次移植すると白血病を発症出来なかったことから、白血病幹細胞性が失われていることが示された。すなわち、IDH2/R140Q は、白血病幹細胞の維持に必要であることが明らかになった。</p>	
【成果等】	<p>【主な論文発表】</p> <p>Ogawara Y, Katsumoto T, Aikawa Y, Shima Y, Kagiya Y, Soga T, Matsunaga H, Seki T, Araki K, Kitabayashi I. IDH2 and NPM1 Mutations Cooperate to Activate Hoxa9/Meis1 and Hypoxia Pathways in Acute Myeloid Leukemia. Cancer Res. 2015 Mar 20. [Epub ahead of print]</p>	
	<p>【学会発表】</p> <p>なし</p>	
	<p>【その他特筆事項】</p> <p>なし</p>	