

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		特定共同研究
研究課題		白血病幹細胞のエピジェネティクス制御機構の解明
研究代表者	所属・職名・氏名	千葉大学大学院医学研究院・教授・岩間厚志
研究分担者	所属・職名・氏名	千葉大学大学院医学研究院・講師・指田吾郎
受入担当教員	職名・氏名	教授・平尾敦
【研究目的】	造血幹細胞の維持・機能に関わるエピジェネティック分子の機能異常がどのように白血病幹細胞の増殖優位性に繋がるのか、重要な課題である。申請者らが解析を進めているポリコーム群遺伝子は、造血器腫瘍で変異が認められ、その変異は <i>TET2</i> 変異や <i>RUNX1</i> 変異、またはコヒーシン関連遺伝子変異と共存することが報告されており、このような変異との協調作用により白血病幹細胞の成立・維持に機能するものと想定される。そこで、これらの変異をポリコーム群遺伝子欠損造血幹細胞に導入し、移植マウス個体における造血の解析を通して、ポリコーム群遺伝子と協調して白血病発症に関わるこの仮説を検証する。	
【研究内容・成果】	ポリコーム群複合体は、ヒストン修飾を介して転写を抑制的に制御する。ポリコーム群複合体は、幹細胞制御に重要な分子群として解析されてきたが、ポリコーム群遺伝子 <i>EZH2</i> の機能喪失型変異が骨髓異形成症候群 (MDS) をはじめとした骨髓球系腫瘍で同定された。固形腫瘍においてもポリコーム群遺伝子 <i>EED</i> や <i>SUZ12</i> の欠失や機能喪失型変異が報告され、ポリコーム群遺伝子は病態により癌抑制遺伝子として機能するものと想定される。本研究においては、平尾先生のご指導のもと、レトロウイルスを用いてマウス造血幹細胞に MDS で見られる <i>RUNX1</i> 変異体を発現させ、その後、造血細胞特異的に <i>Ezh2</i> を欠損させるとマウスにおいて MDS の発症が著明に促進されることを明らかにした。この知見は、MDS において、ポリコーム群遺伝子と <i>RUNX1</i> 変異が高率に共存する事実と符合するものであり、異なる変異遺伝子間の協調作用を明白に示している (Sashida et al., Nat Commun 2014)。近年、non-canonical ポリコーム群複合体構成遺伝子として <i>BCOR</i>, <i>BCORL1</i> が同定されたが、これらの遺伝子の機能喪失型変異も MDS や急性白血病、再生不良性貧血においても同定されている。現在は、<i>BCOR</i> 欠損マウスや <i>BCORL1</i> ノックダウンの系を用いて、その造血腫瘍への関与を解析中である。	
【成果等】	【主な論文発表】 Sashida G, Harada H, Matsui H, Oshima M, Yui M, Harada Y, Tanaka S, Mochizuki-Kashio M, Wang C, Saraya A, Muto T, Inaba T, Koseki H, Huang G, Kitamura T, and <u>Iwama A</u>. Ezh2 loss promotes development of myelodysplastic syndrome but attenuates its predisposition to leukemic transformation. Nat Commun 5:4177, 2014.	
	【学会発表】 <u>Iwama A</u>. "Role of polycomb group genes in the pathogenesis of myeloid malignancies" Stem cells and epigenetics in cancer, EMBO workshop. October 16-18, 2014 (Hong Kong, China)	
	【その他特筆事項】 なし	

