

がん幹細胞モデルの臨床的重要性について説明

—白血球幹細胞の遺伝子発現プロファイルはヒト急性骨髄性白血病の独立した生存予測因子である—

概要

九州大学医学研究院病態修復内科学の竹中克斗助教が研究員として参加したトロント大学の研究チームは、正常造血幹細胞および白血球幹細胞の遺伝子発現パターンが、急性骨髄性白血病の独立した生存予測因子であることを明らかにしました。この発見によって、がん幹細胞の臨床的な重要性が明らかになり、がん根絶のためのがん幹細胞を標的とした新しい治療法の開発につながる可能性があります。本研究成果は、2011年8月28日(米国東海岸時間)に英国科学雑誌である「Nature Medicine」誌のオンライン速報版で公開されました。

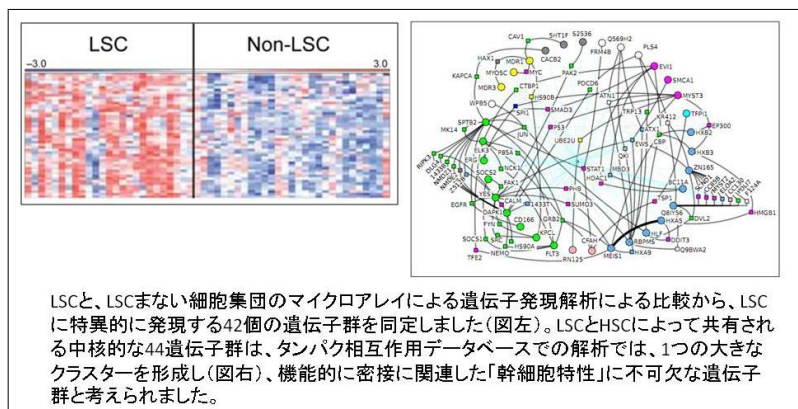
背景

近年、白血病や、乳がん、大腸がん、脳腫瘍などのがん組織には、ごく少数のがん幹細胞と呼ばれる細胞集団が存在し、このがん幹細胞が頂点となって、すべてのがん構成細胞が作り出されるという「がん細胞モデル」が広く認知されつつあります。このモデルは、がん根絶のためには、がん組織の根源となっているがん幹細胞の根絶が不可欠であることを示しています。しかし、がん幹細胞は、がん組織から分離された細胞を免疫不全マウスに異種移植することによって特定される細胞集団で、「がん幹細胞モデル」の概念が、直接的に、実地臨床に応用可能かは明らかではありませんでした。

内容

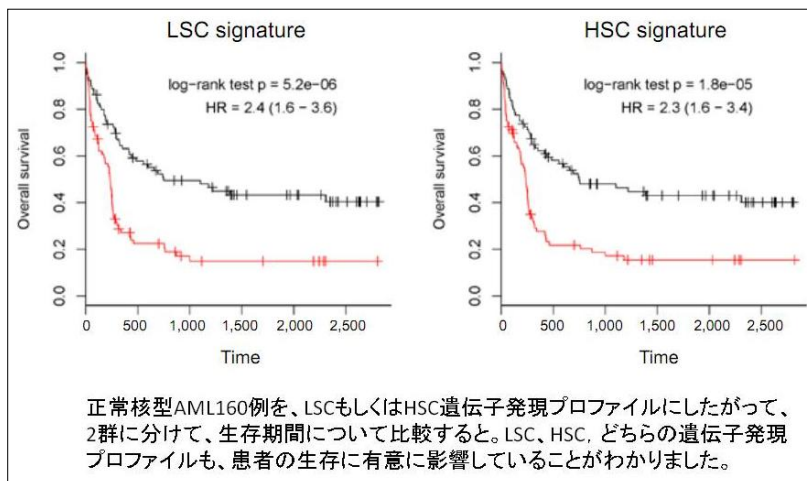
今回、竹中克斗助教が研究員として加わったトロント大学の研究チームは、正常造血幹細胞(HSC)および白血球幹細胞(LSC)の遺伝子発現パターンが、急性骨髄性白血病の独立した生存予測因子であることを明らかにし、「がん幹細胞モデル」が、単に実験モデル上での概念ではなく、直接的に、臨床的意義をもつことを証明しました。

研究チームでは、16例のヒト急性骨髄性白血病(AML)検体から、それぞれ複数の細胞集団を選別し、免疫不全マウスを用いた高感度の異種移植アッセイ(解析法)によってLSCを含む細胞集団を特定しました。症例によってLSCを含む細胞集団は異なるものの、AMLはLSCを頂点とする階層性をもつ「がん幹細胞モデル」によって構成されていることが示されました。機能的に確認されたLSCと、LSCを含まない細胞集団のマイクロアレイ(※注1)による遺伝子発現解析による比較から、LSCに特異的に発現する42個の遺伝子群を特定しました。同様に、LSCの発生起源となっているHSCの遺伝子発現プロファイルについても解析し、HSCに特異的に発現する121個の遺伝子群も特定しました。バイオインフォマティクス解析(※注2)から、LSCとHSCによって共有される中核的な44遺伝子群が特定されました。これらの遺伝子群は、幹細胞制御や癌遺伝子を多く含んでいました。タンパク相互作用データベースでの解析では、これらの遺伝子は、1つの大きなクラスター(※注3)を形成し、機能的に密接に関連していることから、「幹細胞性」の特性の基礎となる分子機構が存在することが示されました。



次に、この「幹細胞性」に重要な遺伝子発現プロファイルの臨床的な意義について解析を試みました。遺伝子発現や生存情報のあるAML(正常核型)160例を、LSCもしくはHSC遺伝子発現プロファイルにしたがって、2群に分け、その生存期間について比較しました。LSC、HSC、どちらの遺伝子発現

プロファイルも、AMLの生存における有意な独立予測因子であり、これら幹細胞遺伝子群を高発現しているAMLでは、生存期間が有意に短いことが示されました。また、幹細胞遺伝子プロファイルは、これまでに同定されている分子生物学的リスク因子とも独立した新たな生存予測因子となることが明らかとなりました。



■効果

今回の研究成果によって、「がん幹細胞モデル」が、マウスを用いた異種移植による実験モデル上での概念ではなく、直接的に、臨床的意義をもつことが証明されました。このことは、がん組織構成細胞全体ではなく、ごく少数のがん幹細胞を標的とした治療を開発することでがん根絶が可能である可能性を示しています。がん幹細胞の遺伝子発現を詳細に解析することによって、がん幹細胞を根絶する新しい分子標的の発見や、より強力な治療を必要とする症例を見出すバイオマーカー(示標)の発見につながる可能性があります。

■今後の展開

今回の研究では、AMLを対象とした研究でしたが、今回の研究手法は、他のタイプの白血病や、大腸がんや乳がんなどの固形がんにも応用可能で、それぞれのがん組織におけるがん幹細胞の特定や、がん幹細胞特異的遺伝子の特定によって、新たながん治療薬が生まれる可能性があります。

【※注】

1. マイクロアレイ

⇒様々な配列をもつ微量のDNA分子をスライドガラスなどの基板上に高密度に配置したものの総称。これにより数千から数万種といった規模の遺伝子発現を同時に観察することができる。

2. バイオインフォーマティクス

⇒情報生物学。生物情報を整理統合し、そこから有用な知識を見出すこと。

3. クラスタ

⇒特定の一部の原子や分子が結びついて1つのかたまりとなり、物理的に安定している状態。

【お問い合わせ】

医学研究院病態修復内科学 助教 竹中克斗

電話：092-642-5230

FAX：092-642-5247

Mail：takenaka@intmed1.med.kyushu-u.ac.jp

九州大学は2011年に100周年を迎えました



KYUSHU UNIVERSITY 100th 2011
知の世紀を拓く