

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	急性骨髄性白血病の再発解明と幹細胞を標的とした治療確立へのトランスレーション
研究機関・部局・職名	独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター グループディレクター
氏名	石川 文彦

【研究目的】

急性骨髄性白血病は、成人に多い血液がんのひとつであり、原因と考えられる遺伝子異常によっては、未だ再発率が高く、最終的に死の転帰をたどる患者も少なくない。本研究課題では、急性骨髄性白血病の再発克服に繋がるトランスレショナルリサーチという位置づけで研究を進めた。特に、(1)正常ミエロイド系細胞、白血病に由来する骨髄系細胞の分化を支持するヒト化マウスの開発、(2)白血病幹細胞における標的分子の探索と分子標的医薬の探索と評価、(3)さらに疾患と免疫との相互関係を解析できるヒト化マウスの開発とそれを用いた免疫による白血病細胞の監視の3点を目的とした。

【総合評価】

<input type="radio"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

急性骨髄性白血病の治療法の確立を目指し、ヒト化マウス作成に成功し、白血病幹細胞に発現するキナーゼ（HCK）に結合する化合物の中から治療有効性の高い候補化合物を見出した。治療標的分子の評価と新規治療の開発につながる優れた成果であり、今後の発展も期待できる。

② 目的の達成状況

- ・ 所期の目的が
(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

ヒト造血幹細胞の c-Kit に対するリガンド分子（ヒト SCF）を発現するヒト化免疫不全マウスを作成した。この hSCF-TG-NSG マウスは、従来のヒト化マウスに比べてヒ

ト細胞の高いキメリズムが示されヒト造血肝細胞の生着率が高く、ヒト化マウス作成に成功したといえる。白血病幹細胞に発現するキナーゼ (HCK) に結合する化合物 (RK-20449) を同定し、この化合物が白血病細胞を消失させることを確認した。本研究で作成されたヒト化マウスは白血病細胞に対する WT-1、特異的 CD8+CTL を誘導することができた。これらの成果から、本研究はほぼ所期の目的を達成しているが、白血病幹細胞培養系の確立、抗体医薬の探索評価に関しては十分には検討されていない。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

ヒト造血幹細胞を維持できる初めての *in vivo* モデルが作成された。hSCF-TG-NSG マウスは幹細胞の動態が追跡できるすぐれた動物モデルであり、高い優位性を示すと共に多くの研究に応用できる研究手段の創出としてブレークスルー成果といえる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

hSCF-TG-NSG マウスは、白血病以外にも突発性造血障害や骨髄不全症候群などの難治性疾患の解析にも応用可能であり優れた動物モデルである。また、HCK に結合する RK20449 は *in vivo* でも抗白血病効果がみとめられるので、白血病の治療薬として実用化されれば急性骨髄性白血病に対する治療戦略は大きく変化する可能性がある。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究遂行のマネジメントは適切で、残されている課題の対応策も明確である。助成金の利活用も適切になされている論文発表、国民への情報発信も適切である。知財(特許)、出願中が 2 件で積極的に知財の申請がなされている。