

課題番号: **LS125**
助成額: 169 百万円

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

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日
～平成 26 年 3 月 31 日

石川 文彦

Fumihiko Ishikawa

独立行政法人理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター グループディレクター

専門分野

キーワード

血液内科学／幹細胞／免疫／創薬

WEB ページ



研究背景

急性骨髄性白血病は、遺伝子異常によっては、いまだ再発する症例が少ない。現在の抗がん剤治療にて、多くの白血病細胞が死滅しても、少数の白血病細胞が治療抵抗性であると考えられたが、その本体を同定し、患者骨髄で何が起きているかを理解することは困難であった。

研究目的

私達は、患者白血病状態を再現する「白血病ヒト化マウス」を用いて、再発の原因と考えられる白血病幹細胞に発現する治療標的を同定し、幹細胞レベルで白血病を根絶する治療法を開発し、実際に生体内で骨髄に存在する白血病幹細胞を根絶できるか検証することを目指す。

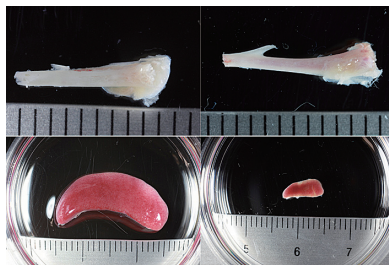
実績

代表論文: Science Translational Medicine, 5, 181ra52, (2013)
特許出願: 2012-167553「急性骨髄性白血病の治療又は再発抑制剤」、PCT 出願 (2013 年 9 月)
受賞: 第 10 回日本学術振興会賞、日本学術振興会 (2013 年 12 月)
新聞: 読売新聞朝刊「急性骨髄性白血病、特効薬候補を発見」
日本経済新聞朝刊「白血病に効く化合物-急性骨髄性、元凶の細胞死滅」
TV: NHK おはよう日本「白血病再発の主原因「白血病幹細胞」を標的とした低分子化合物を同定」(2013 年 4 月 17 日)

研究成果

白血病幹細胞を標的とする低分子化合物の同定

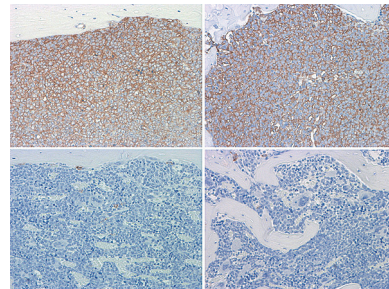
白血病幹細胞と正常造血幹細胞の遺伝子発現解析を行い、HCK と呼ばれるリン酸化酵素が白血病幹細胞に高く発現していることを見つけた。HCK に強く結合し、酵素活性を阻害できる化合物 RK-20449 を同定し、この化合物が、ヒト白血病幹細胞を生体内で死滅させられることを証明した。



RK-20449 投与に伴う白血病ヒト化マウス骨髄・脾臓の変化。骨髄内は、貧血状態 (左上→右上) が改善し、腫大していた脾臓のサイズが正常化 (左下→右下) したことが分かる。

ヒトニッチ分子を発現する新世代ヒト化マウスの開発

骨髄ニッチ分子、ヒト SCF をマウス骨髄環境に発現させ、幹細胞とニッチの解析をより正確に実施することが可能となった。また、自然免疫系を構成するヒトミエロイド系細胞の分化・成熟が、このヒト化マウスで改善した。



RK-20449 投与後の骨髄内の組織学的解析。RK-20449 投与により、無治療の場合茶色に染色されるヒト白血病細胞 (左上: 大腿骨、右上: 胸骨) が治療後ほぼ消滅した (左下: 大腿骨、右下: 胸骨)。

2030 年の
応用展開

私達のヒト化マウス研究から、予後不良な急性骨髄性白血病の一部の患者さんでも、完全寛解から根治に導くことができる薬剤を開発し、臨床の場に届けたい。また、最初は、

FLT3 遺伝子異常に集中して研究を進めるが、ほかの遺伝子異常にも、ヒト化マウス研究を応用し、あたらしい医療・創薬の発展に貢献したい。