

Association of a murine leukaemia stem cell gene signature based on nucleostemin promoter activity with prognosis of acute myeloid leukaemia in patients

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/41976

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2449 号 氏名 Mohamed A. E. Ali

論文審査担当者 主査 松本 邦夫

副査 鈴木 健之

中尾 眞二



学位請求論文

題 名 Association of a murine leukaemia stem cell gene signature based on nucleostemin promoter activity with prognosis of acute myeloid leukaemia in patients

掲載雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications
平成 26 年掲載予定

がん組織において、正常組織幹細胞と類似の自己複製能と多分化能を有する少数のがん細胞が存在しており、この細胞が起源となつてがん細胞を供給し、腫瘍組織全体を構成するというがん幹細胞が提唱されてきた。白血病細胞において腫瘍起源細胞 (tumor-initiating cell) が特定されて以来、様々な固形腫瘍において同様の手法で解析が進み、がん幹細胞研究が世界中で精力的に進められている。しかし、当初考えられてきたがん幹細胞の概念に必ずしも合致しない研究報告も多く、その実体は依然不明である。本研究では、Nucleostemin (NS) に着目し、マウス急性骨髄性白血病モデルにおける白血病幹細胞集団を特定し、遺伝子発現解析を行った。

NS は、主に核小体に発現している GTP 結合蛋白であり、リボソームの生合成やテロメアの保護に寄与している。また、NS は、胚性幹細胞で高い発現を示し、リプログラミング誘導因子としての機能を有することも知られている。本研究では、NS プロモーター活性により発現誘導される GFP レポーターマウス (NS-GFP) 由来の骨髄細胞に、オンコジーン (HoxA9/Mies1) を導入し、白血病モデルを作製した。つまり、GFP 輝度のレベルによって、生きた細胞で内在性の NS の発現レベルをモニターしようとする目的で研究を進めている。白血病マウスを解析したところ、骨髄細胞の 95% は、GFP が陽性であった。そこで、骨髄細胞を GFP 輝度の最も高い GFP+++ (5%)、次に輝度の高い GFP++ (45%)、さらに低い GFP+ (45%)、GFP- (5%)、計 4 群に分画した。内在性 NS の mRNA は GFP の輝度と相関していることを確認した。他の表面抗原を検討したところ、GFP が高いほど未分化抗原である c-Kit の陽性率が高く、形態的にも幼弱で芽球様であった。これらの集団は、コロニー形成能が高く、さらに、移植後の白血病発症能が高い細胞であり、白血病幹細胞が高度に濃縮されていると考えられた。さらに、GFP の輝度により分画した白血病細胞集団における遺伝子発現をマイクロアレイで解析し、GFP と一致して発現変動を示す 382 遺伝子を選択した。その結果、これらの白血病幹細胞関連遺伝子群には、細胞周期制御関連、核酸代謝関連遺伝子が濃縮されていることが判明した。さらに、急性骨髄性白血病患者のデータベースを用い解析したところ、これらの遺伝子群の発現により、病型や悪性リスク、予後との相関など、患者を層別化できることが判明した。以上の結果から、マウス白血病モデルを用いた白血病幹細胞関連遺伝子群の発現パターンは、ヒト白血病の悪性度と相関していると考えられた。

本研究は、白血病の未分化形質制御メカニズムに関する新知見であり、今後、臨床的にも患者の診断や治療技術の開発に寄与することが期待される。以上をもって、本論文が学位に値すると評価された。