

Molecular mechanisms for regulation of hematopoietic stem cells and leukemic stem cells

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-04-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Hirao, Atsushi メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00050551

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



造血幹細胞ならびに白血病幹細胞のマーキングとその動態解明
(16590964)

平成 16 年度～平成 17 年度科学研究費補助金
(基盤研究(C))成果報告書

平成 18 年 5 月

研究代表者 平尾 敦

金沢大学 がん研究所 教授

金沢大学附属図書館



0800-04266-2

研究概要

抗癌剤による化学療法の開発により白血病の治療は目覚しく進歩しているが、抗癌剤抵抗性の白血病細胞の存在が临床上問題となることが多い。このことは、腫瘍細胞は均一ではなく、一部に特別な性格をもつ集団が存在していることを意味する。すべての腫瘍細胞を死滅させるには、この一部の特殊な集団を特定して、治療の標的にする必要がある。本研究において、白血病細胞の中で、その源となる幹細胞の性質を持った腫瘍細胞、いわゆる白血病幹細胞 (Leukemic Stem Cell) あるいは、がん幹細胞 (Cancer Stem Cell) を特定することを目標とした。近年、がん幹細胞の特定する方法として、正常の幹細胞マーカーを用いた報告なされている。このことは、がん幹細胞と正常の幹細胞が共通の分子あるいはシグナル伝達経路で制御されていることを示唆している。このことから、本研究では正常の造血幹細胞の自己複製あるいは未分化性維持機構、特定のためのマーカー等について検討し、それらが白血病幹細胞に適用できるかどうか検討した。

造血幹細胞および白血病幹細胞マーキングの候補としての Side Population (SP) 細胞の検討を行った。SP 細胞は、造血幹細胞の集団が濃縮されていること、そのほとんどが、G0 期にあり細胞分裂を起こさない状況にいること、さらに抗がん剤や G-CSF の投与によって末梢血に動員されている造血幹細胞ではそのほとんどが SP という性質を失っていること、しかしながら、SP ではない造血幹細胞を移植し数ヶ月後、幹細胞が再構築した後再び SP という形質を獲得することなどが判明した。このことは、造血幹細胞の状態によって SP という形質を獲得したり、あるいは失うといった現象がおこるということを示唆している。そこで、造血幹細胞が SP という形質を獲得する要因を検討した結果、ストローマ細胞との接着がその形質の獲得に影響を与えることが判明した。一方、活性酸素が上昇した状況ではその形質を失うことから、幹細胞が骨髄のニッチにおいて存在することによって、幹細胞内の活性酸素を低下させ SP という形質を獲得すると考えられた。

この SP が、白血病幹細胞のマーカーになりえるかどうかを検討した。まず、急性骨髄性白血病モデルを作製する目的で、HoxA9 および Meis1 をレトロウイルスベクターにより、マウス造血幹細胞に導入後、放射線照射マウスに移植した。移植後約 50 日でほぼすべてのマウスの骨髄は Mac-1 あるいは Gr-1 などの骨髄球系のマーカーを発現した白血病細胞によって置き換わり、死亡した。この白血病マウスの骨髄細胞を採取し、SP 細胞の出現を検討した。白血病マウス骨髄においても、SP 細胞は存在していた。これらのほぼすべては、Mac-1 陽性 Gr-1 陽性であり白血病細胞であることから、白血病細胞にも SP 細胞が存在していることが判明した。そこで、SP 細胞とそれ以外の細胞に分画し、5000 個ずつ放射線照射マウスに移植を行ったところ、すべてのマウスが白血病を発症し死亡した。次に細胞数を減少させて、白血病の発症に差があるかどうかを検討したが、有意な差は見られなかった。また、サイトカインを添加し半固形培地で培養したが、大きな差は見られなかった。これらの結果より、この急性骨髄性白血病モデルにおいては、SP 細胞が白血病幹細胞ではない、と結論づけた。他の白血病モデルでの検討が必要であるが、以上の結果は、SP 細胞が必ずしも白血病幹細胞のマーカーになり得ないということを示唆している。文献的にヒト白血病の臨床検体を用いた検討でも、SP 細胞が白血病幹細胞であるかどうか、議論の分かれるところであり、それを否定する報告もある。今回の研究結果はそれを支持するものであり、今後、別のマーカーを探索することが必要であると考えられた。

本研究によって、正常造血幹細胞のマーカーや制御メカニズムについての理解が深まった。白血病幹細胞についても、正常幹細胞からアプローチすることによって重要な知見が明らかになると考えられた。

研究組織

研究代表者 平尾 敦（金沢大学がん研究所教授）

交付決定額(配分額)

	直接経費	間接経費	(金額単位:円) 合計
平成 16 年度	1,800,000	0	1,800,000
平成 17 年度	1,700,000	0	1,700,000
総計	3,500,000	0	3,500,000

研究発表

論文発表

Ito K, Hirao A, Arai F, Takubo K, Matsuoka S, Miyamoto K, Ohmura M, Naka K, Hosokawa K, Ikeda Y, Suda T. Reactive oxygen species act through p38 MAPK to limit the lifespan of hematopoietic stem cells. **Nat Med.** 12:446-451, 2006

Arai F, Hirao A, Suda T. Regulation of hematopoiesis and its interaction with stem cell niches. **Int J Hematol.** 82:371-6,2005.

Azuma M, Hirao A, Takubo K, Hamaguchi I, Kitamura T, Suda T. A quantitative matrigel assay for assessing repopulating capacity of prostate stem cells. **Biochem Biophys Res Commun.** 338:1164-70, 2005.

Suda T, Arai F, Hirao A. Hematopoietic stem cells and their niche. **Trends Immunol.** 26:426-33, 2005.

Arai F, Hirao A, Suda T. Regulation of hematopoietic stem cells by the niche. **Trends Cardiovasc Med.** 2:75-9, 2005

Hirao A, Arai F and Suda T. Regulation of Cell Cycle in Hematopoietic Stem Cells by the Niche. **Cell Cycle** 3:1481-3, 2004

Ito K, Hirao A, Arai F, Matsuoka S, Takubo K, Hamaguchi I, Nomiyama K, Hosokawa K, Sakurada K, Nakagata N, Ikeda Y, Mak TW, Suda T. Regulation of oxidative stress by ATM is required for the self-renewal of haematopoietic stem cells. **Nature** 431:997-1002,2004

Arai F, Hirao A, Ohmura M, Sato H, Matsuoka S, Takubo K, Ito K, Koh GY and Suda T. Tie2/Angiopoietin-1 Signaling Regulates Hematopoietic Stem Cell Quiescence in the Bone Marrow Niche. **Cell** 118:149-61, 2004

McPherson JP, Lemmers B, Hirao A, Hakem A, Abraham J, Migon E, Matysiak-Zablocki E, Tamblyn L, Sanchez-Sweetman O, Khokha R, Squire J, Hande MP, Mak TW, Hakem R. Collaboration of Brca1 and Chk2 in tumorigenesis. **Genes Dev** 18:1144-53, 2004

口頭発表

平尾 敦 日本薬学会 第5回 Pharmaco-Hematology シンポジウム 酸化ストレスによる造血幹細胞制御機構 平成16年 6月 大阪

Hirao A, Ito K, Arai F, Matsuoka S, Takubo K, Hamaguchi I, Mak TW, Suda T. 2nd Annual Meeting of the International Society for Stem Cell Research. Essential Role of Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) on the Self-Renewal of Hematopoietic Stem Cells 平成16年 6月 ボストン

Hirao A, Special Mini-Symposium on hematopoietic stem cells Essential role of ATM on self-renewal of hematopoietic stem cells. 平成16年6月 Harvard Institute of Medicine ボストン

Hirao A, Ito K, Arai F, Matsuoka S, Takubo K, Hamaguchi I, Mak TW, Suda T, Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, Molecular Genetics of Aging, Regulation of oxidative stress by ATM is required for the self-renewal of hematopoietic stem cells. 平成16年 10月 Cold Spring Harbor, ニューヨーク

平尾 敦 第77回日本生化学会大会 造血幹細胞の自己複製におけるATMの役割平成16年10月、横浜

平尾 敦 第27回日本分子生物学会年会 シンポジウム Essential Role of ATM on the Self-Renewal of Hematopoietic Stem Cells 平成16年12月 神戸

平尾 敦 金沢がん生物国際シンポジウム 2005 Essential Roles of ATM on the Stem Cell Self-Renewal and Tumorigenesis 平成17年1月 金沢

平尾 敦、京都大学大学院医学研究科 21世紀COEプログラムシンポジウム 酸化ストレスによる幹細胞の自己複製制御機構 平成17年5月 京都

平尾 敦、須田年生、日本発生生物学会第38回大会 造血幹細胞の未分化性維持機構 平成17年6月 仙台

平尾敦、第64回日本癌学会学術総会 酸化ストレスによる幹細胞および発がん制御 平成17年9月 札幌

平尾 敦第67回日本血液学会総会 シンポジウム 老化制御からみた幹細胞自己複製制御機構 平成17年9月 横浜

平尾 敦 第28回日本分子生物学会年会 シンポジウム 老化制御からみた幹細胞自己複製制御機構 平成17年12月 福岡