

取扱注意		
解禁	テレビ・ラジオ・ 通信社・インターネット	日本時間 11月15日(金) 午後2時5分以降
	新聞	日本時間 11月15日(金) 夕刊

平成 25 年 11 月 11 日

公立大学法人横浜市立大学
先端医科学研究課

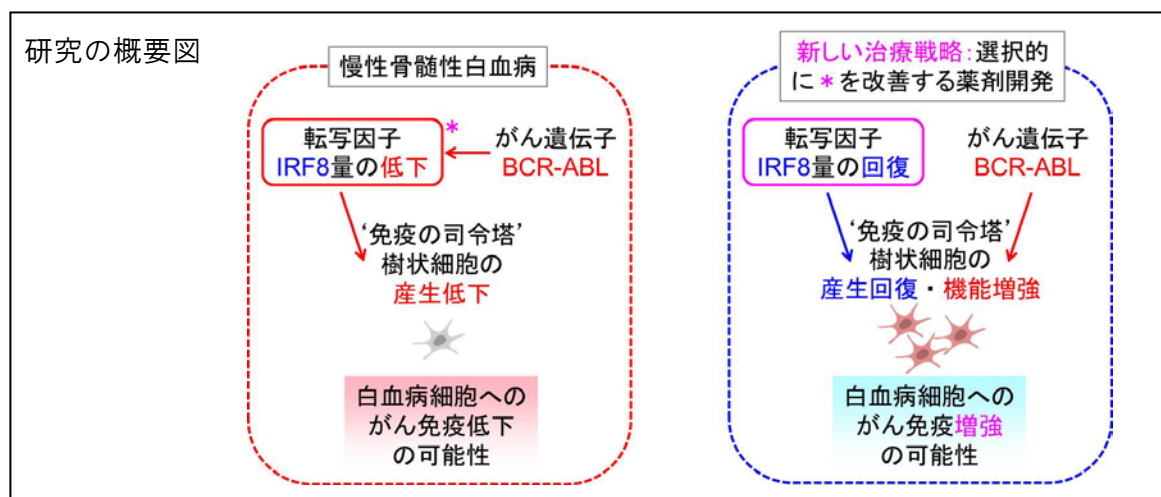
横浜市立大学 大学院医学研究科 免疫学 田村智彦教授らの研究グループが、 慢性骨髄性白血病に関わる分子の働きを解明！ —新規治療法の開発につながる可能性を示唆—

～米国科学誌『Cancer Research』に掲載～

(米国東海岸時間 11 月 15 日午前 0 時 5 分：日本時間 11 月 15 日午後 2 時 5 分)

横浜市立大学 大学院医学研究科 免疫学 田村 智彦教授、環境免疫病態皮膚科学 渡邊 友也 医師(大学院生)・相原 道子 教授、病態免疫制御内科学 石ヶ坪 良明教授らの研究グループは、慢性骨髄性白血病と転写因子*¹ IRF8 との関連性を、免疫の司令塔といわれる樹状細胞*² の産生や機能の観点で解明しました。これにより、現行治療薬の問題点を克服できる新規治療法の開発が期待できます。

本研究成果は米国の科学雑誌『Cancer Research』（平成 25 年 11 月 15 日発行）に掲載されます。



研究の背景

慢性骨髄性白血病は、造血幹細胞での染色体の転座*³ によって生じる BCR-ABL 融合遺伝子を病因とする難治性疾患です。BCR-ABL 阻害剤の開発により慢性骨髄性白血病患者の予後は劇的に改善しましたが、薬剤に対する耐性をもつ変異体の出現や内服中止による再発などの問題があり、次世代の治療法開発が望まれています。

転写因子 IRF8 は樹状細胞をはじめとした免疫細胞の産生に重要な役割があることが分かっています。IRF8 を欠損したマウスでは慢性骨髄性白血病様の病態を呈し、実際に慢性骨髄性白血病患者において IRF8 の発現量が低下していることから、重要ながん制御因子である事が示唆されています。しかし、慢性骨髄性白血病患者の病態において IRF8 が樹状細胞の産生に実際どのように関与しているかは不明でした。

(注釈)

*¹ 転写因子：遺伝子の発現を制御する DNA 結合タンパク質。

*² 樹状細胞：白血球の一種であり、樹状の突起を持つ形態から名づけられた免疫細胞。

強い抗原提示能（免疫反応を起こさせたい物質の印をリンパ節の T 細胞に教える力）をもち、がんに対する免疫を含む免疫応答に重要な役割を果たしています。

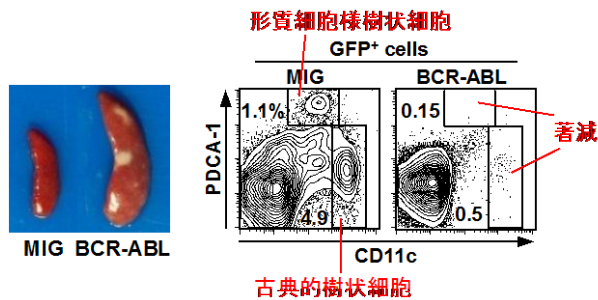
*³ 転座：染色体の一部が切断され、同じ染色体の他の部分または他の染色体に付着・融合すること

研究の内容と成果

本研究グループは、慢性骨髄性白血病と IRF8 の関連を調べるために、慢性骨髄性白血病を発症するモデルマウスと試験管内マウス樹状細胞産生（分化）系を用いて解析を行いました。その結果、BCR-ABL によって IRF8 の発現量が低下し、樹状細胞の産生が著しく阻害されていることがわかりました（図 1）。このことは慢性骨髄性白血病における免疫能力の低下の可能性を示します。しかしながら、BCR-ABL によって抑制された IRF8 の発現を遺伝子導入法で元に戻すと、樹状細胞に関連した遺伝子群の発現が回復し、樹状細胞の産生を救済できることを見出しました（図 2）。すなわち、BCR-ABL による IRF8 の発現抑制が樹状細胞産生不全の原因であることを明らかにしました。この IRF8 の効果は、現在保険適応のある全ての BCR-ABL 阻害剤に対して耐性をもつ T315I 変異体*⁴ に対しても同じであることがわかりました。さらに、IRF8 発現回復によって産生が救済された樹状細胞では、その機能性（サイトカイン産生能や細胞障害性 T 細胞の誘導能）が BCR-ABL の働きによって意外にもむしろ高まっていることがわかりました。

*⁴ T315I 変異：BCR-ABL の ABL 領域において 315 番目のアミノ酸スレオニンがイソロイシンに変化したもの。

（図 1）

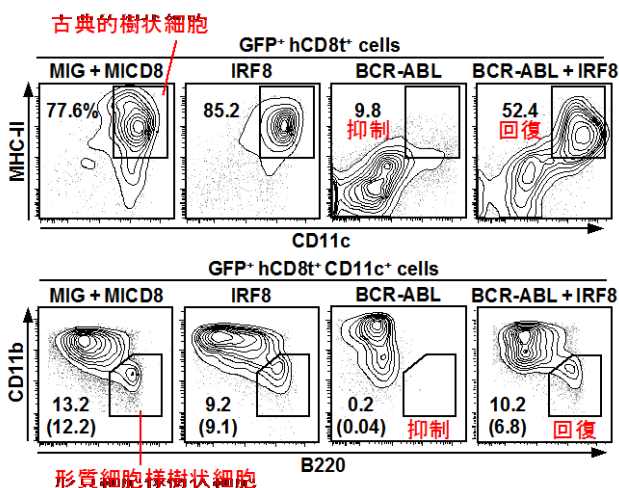


慢性骨髄性白血病モデルマウスにおける樹状細胞産生不全

（American Association for Cancer Research から許可の上転載）

BCR-ABL 遺伝子導入造血前駆細胞の移植によって作成した慢性骨髄性白血病モデルマウスにおける脾腫（左）と脾臓細胞のフローサイトメトリー解析が示す樹状細胞の産生不全（右）

（図 2）



試験管内分化系における BCR-ABL による樹状細胞産生の阻害と IRF8 遺伝子導入による回復（American Association for Cancer Research から許可の上転載）

樹状細胞をマウス造血前駆細胞から試験管内で産生する実験系において BCR-ABL を遺伝子導入すると、樹状細胞（古典的樹状細胞と形質細胞様樹状細胞の両方）の産生が阻害された。しかし BCR-ABL とともに IRF8 も遺伝子導入すると、樹状細胞の産生が回復した。

研究成果のポイント

- 慢性骨髄性白血病の原因融合遺伝子産物 BCR-ABL が、免疫の司令塔ともいわれる樹状細胞の産生（分化）を著明に阻害することを、モデルマウスを用いて見出した。
- 樹状細胞の産生阻害の原因が、BCR-ABL による転写因子 IRF8 の発現抑制であることを発見。
- IRF8 の発現量を元に戻すことで分化が救済された樹状細胞は、その機能性が BCR-ABL の働きによって通常の樹状細胞よりもむしろ高まっていることを示した。
- 樹状細胞はがんに対する免疫において極めて重要な働きを担っていることから、IRF8 発現の回復が慢性骨髄性白血病の新たな治療戦略の鍵であると考えられる。

今後の展開

BCR-ABL による IRF8 の発現抑制のメカニズムを詳しく調べることで、IRF8 の発現を選択的に回復させることが可能な新規薬剤の開発へ繋がると考えられます。その結果、慢性骨髄性白血病患者の樹状細胞の分化と機能が回復・増強し、がん免疫を誘導することにより、現在の治療の問題点を克服できる画期的な次世代治療法の確立が期待されます。

※本研究は、文部科学省科学研究費や横浜総合医学振興財団などの助成を受け、また文部科学省「イノベーションシステム整備事業 先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム」の一環として行なわれました。

なお、本学においては「学長裁量事業（戦略的研究推進費）」のひとつに位置付けられており、先端医科学研究センターの研究開発プロジェクトユニットが推進しています。

※論文著者ならびにタイトルなど

Tomoya Watanabe, Chie Hotta, Shin-ichi Koizumi, Kazuho Miyashita, Jun Nakabayashi, Daisuke Kurotaki, Go R. Sato, Michio Yamamoto, Masatoshi Nakazawa, Hiroyuki Fujita, Rika Sakai, Shin Fujisawa, Akira Nishiyama, Zenro Ikezawa, Michiko Aihara, Yoshiaki Ishigatsubo, and Tomohiko Tamura:

"The transcription factor IRF8 counteracts BCR-ABL to rescue dendritic cell development in chronic myeloid leukemia." Cancer Research (November 15, 2013) doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-0802.

お問い合わせ先

(本資料の内容に関するお問い合わせ)
公立大学法人横浜市立大学 大学院医学研究科 免疫学
田村 智彦
TEL : 045-787-2614 Fax : 045-787-2615
E-mail : meneki@yokohama-cu.ac.jp

(取材対応窓口、資料請求など)
公立大学法人横浜市立大学 先端医科学研究課長 立石 建
Tel : 045-787-2527

【横浜市立大学 先端医科学研究センター】

横浜市の中期計画に基づき、「がん」や「生活習慣病」などの疾患克服に向けて取り組んでいる大学の研究施設です。基礎的研究を推進し、さらにその成果を少しでも早く診療の場や市民の方々に還元する「橋渡し研究（トランスレーショナルリサーチ）」体制の構築を目指しています。現在、本学の持つ技術シーズを活用した最先端の医科学研究を行う 23 件の研究開発プロジェクトを推進し、研究成果を市民等の皆様へ還元することを目指しております。 <http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/index.html>