



白血病研究で世界をリードしよう

## 宮崎大学医学部機能制御学講座腫瘍生化学分野 宮崎大学 HTLV-1/ATL 教育診療ファシリティ



### 【研究概要】

当分野では、マウス・ヒト白血病の発症機構の解明を主として行っている。マウス白血病の原因として白血病ウイルスが存在し、そのゲノム解析から Evi1 遺伝子を単離 (Cell 1988)、さらにヒト 3q26 染色体転座に伴う急性骨髄性白血病 (AML) の原因遺伝子候補としてヒト EVI1 相同遺伝子を、t(1;3) 転座関連因子として MEL1/PRDM16 を単離し、それぞれ機能解析を行っている。EVI1 は胎児、成体造血維持に必須の転写因子であり、白血病幹細胞の特性決定に大きな影響を与えている。特に細胞接着因子群、細胞静止期関連遺伝子群との関連性が高く、EVI1 発現は骨髄ニッチへの接着性亢進、そこで静止期に止め、幹細胞を維持するいわゆる幹細胞の「冬眠」に関わる因子として機能解析を進めている。中でも EVI1 制御による細胞接着は、幹細胞維持に重要な役割を有しているため、集中的な解明を進めている。これらの接着因子群 (GPR56, ITGA6/B4) の発現異常は難治性白血病幹細胞の表面マーカーであり治療ターゲットとして、phage display 法を用いた抗体治療法の開発や、EVI1 転写因子結合部位を特異的に阻害する DNA 結合阻害薬を開発しており、臨床応用につなげる予定である。また EVI1 関連 monosomy 7 ゲノム解析より候補遺伝子を単離し機能解析中である。

一方、白血病ウイルスの研究を進展させ、HTLV-1 感染によって発症する成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATLL) のゲノム解析を通じて、様々な遺伝子異常を同定してきた。EMT 関連転写因子・がん遺伝子である ZEB1 は ATLL でがん抑制遺伝子として TGFbeta 情報伝達系阻害に関わり、また NDRG2 は感染や炎症反応を抑制するストレス応答因子であるが、ATLL では HTLV-1 感染により、ゲノムメチル化や欠失により不活性化され、ATLL 発症の基礎異常として重要な役割を有していることを突き止めている。同時に NDRG2 は PTEN 新規結合タンパク質であり、ストレスに応答し PP2A ホスファターゼをリクルートし、PTEN 脱リン酸化・活性化につなぎ、過剰な PI3K/AKT・NFkB・JAK/STAT 情報伝達系を負に制御する重要なストレス応答因子である。NDRG2 の発現抑制は、ATLL のみならずほぼ全がん種に渡り、その PTEN リン酸化異常・不活性化に繋がっており、対側の PTEN キナーゼの活性化は治療標的としてかなりの重要な役割を有する。現在その新規 PTEN キナーゼ候補を同定し、機能解析と阻害剤の開発を進めている。同時に ATLL 新規表面抗原として、細胞接着因子 CADM1/TSLC1 を同定し、HTLV-1 感染細胞を効率よく分離同定することが可能になった。また

ATLL 細胞の HET 細胞維持に重要であり、臓器浸潤に関わる因子として、CADM1 抗体を用いた診断法の開発 (FACS ELISA 法)、並びに治療法の開発 (抗体療法, DNA 結合阻害小分子物質) を急いでいる。同時に Transferrin receptor を ATLL の新規表面抗原として同定し、こちらはベンチャー企業との共同研究により治療薬の開発が進行中で、平成 27 年より JST A-STEP 創薬部門に採択され平成 29 年度より臨床治験を行う予定である。

〔文責：森下 和広〕

## 【キーワード】

EVI1 MEL1/PRDM16, 白血病幹細胞, 細胞接着因子 (GPR56, ITGA6/B4, CADM1), ATLL, NDRG2, ストレス応答, 創薬

## 【代表的業績】

- 1) Nakahata S, Morishita K. PP2A inactivation by ROS accumulation. *Blood*. 2014; **124**: 2163-2165.
- 2) Nakahata S, Ichikawa T, Manesaaay P, et al. Loss of NDRG2 expression activates PI3K-AKT signalling via PTEN phosphorylation in ATLL and other cancers. *Nat Commun*. 2014; **5**: 3393.
- 3) Saito Y, Kaneda K, Suekane A, et al. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool in bone marrow niches by EVI1-regulated GPR56. *Leukemia*. 2013; **27**: 1637-1649.
- 4) Nishikata I, Nakahata S, Saito Y, et al. Sumoylation of MEL1S at lysine 568 and its interaction with CtBP facilitates its repressor activity and the blockade of G-CSF-induced myeloid differentiation. *Oncogene*. 2011; **30**: 4194-4207.
- 5) Nakahata S, Yamazaki S, Nakauchi H, Morishita K. Downregulation of ZEB1 and overexpression of Smad7 contribute to resistance to TGF- $\beta$ 1-mediated growth suppression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Oncogene*. 2010; **29**: 4157-4169.
- 6) Hidaka T, Nakahata S, Hatakeyama K, et al. Down-regulation of TCF8 is involved in the leukemogenesis of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2008; **112**: 383-393.
- 7) Yuasa H, Oike Y, Iwama A, et al. Oncogenic transcription factor *Evi1* regulates hematopoietic stem cell proliferation through *GATA-2* expression. *EMBO J*. 2005; **24**: 1976-1987.
- 8) Sasaki H, Nishikata I, Shiraga T, et al. Overexpression of a cell adhesion molecule, TSLC1, as a possible molecular marker for acute-type adult T-cell leukemia. *Blood*. 2005; **105**: 1204-1213.

## 【指導できる技術】

1. フローサイトメーターによる解析およびソーティング
2. MASS 解析によるタンパク質結合同定
3. 統合的ゲノム解析 (アレイ, 次世代シーケンス等)
4. Phage display 法による抗体探索, 創薬開発
5. 造血幹細胞の評価: 細胞表面抗原解析, 細胞周期, 培養, 移植
6. 白血病モデル作成: AML (EVI1-TG MEL1-TG, Mono7 KO etc), ATL (NDRG2 KO, ZEB1KO, BCL11B TG etc)
7. 遺伝子改変: ノックアウトマウス (EVI1, MEL1 KO), Crisper によるゲノム編集

## 【連絡先】

森下 和広

E-mail: kmorishi@med.miyazaki-u.ac.jp

教室 HP: <http://biochem.med.miyazaki-u.ac.jp/index.html>