

白血病幹細胞の維持における オートファジーの機能的役割の解明

くろかわ みねお

黒川 峰夫

東京大学 医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授

Web page: <http://www.u-tokyo-hemat.com/>

研究概要

白血病幹細胞 (Leukemic Stem Cell; LSC) は、白血病再発の主要な原因と考えられており、白血病治癒の為にはその根絶が必要である。オートファジーは細胞を構成する蛋白質や細胞内小器官などの自己成分をリソソームで分解・再利用するための仕組みであり、恒常性の維持やストレス応答を介して多くの細胞種の分化や生存を促進していることが知られている。我々はこれまでに白血病細胞におけるオートファジーの機能的役割について解析を行っており、白血病細胞内でのオートファジーの欠損がLSCを減少させ、しかも骨髄中においてはLSCのみがオートファジー依存性であることを明らかにした。しかし、その依存性を形成する詳細な分子メカニズムについては未だ明らかでない点が多い。そこで本研究では、白血病マウスモデルを用いてオートファジーがLSCの維持に果たす生物学的・分子学的役割を網羅的に明らかにし、さらにはオートファジーが既存の抗がん剤との組み合わせで相乗効果を示すか検討することで、実際に白血病の治療標的となりうるかを検証する。

代表論文

1. Koya J, Kataoka K, Sato T, Bando M, Kato Y, Tsuruta-Kishino T, Kobayashi H, Narukawa K, Miyoshi H, Shirahige K, Kurokawa M. DNMT3A R882 mutants interact with polycomb proteins to block haematopoietic stem and leukaemic cell differentiation. *Nat Commun*. 2016 Mar 24;7:10924.
2. Yoshimi A, Toya T, Kawazu M, Ueno T, Tsukamoto A, Iizuka H, Nakagawa M, Nannya Y, Arai S, Harada H, Usuki K, Hayashi Y, Ito E, Kirito K, Nakajima H, Ichikawa M, Mano H, Kurokawa M. Recurrent CDC25C mutations drive malignant transformation in FPD/AML. *Nat Commun*. 2014 Aug 27;5:4770.
3. Kagoya Y, Yoshimi A, Kataoka K, Nakagawa M, Kumano K, Arai S, Kobayashi H, Saito T, Iwakura Y, Kurokawa M. Positive feedback between NF- κ B and TNF- α promotes leukemia-initiating cell capacity. *J Clin Invest*. 2014 Feb;124(2):528-42

キーワード

Leukemia
Leukemic stem cell
Bone marrow niche
Mesenchymal stem cell
Proteomics

Metabolomics
Mouse model