

難治性血液がんである骨髄異形成症候群の 病態解析と治療標的検証に成功

【ポイント】

- 難治性血液がんである骨髄異形成症候群(MDS)の病態解析を行い、転写因子※¹「RUNX3」のがん遺伝子機能を解明することに成功しました。
- ヒトMDS細胞とモデルマウスの解析により、MDSの発症メカニズムにつながる遺伝子発現異常の仕組みを発見、新たな治療標的の可能性を確認しました。

【概要説明】

熊本大学・国際先端医学研究機構・指田吾郎特別招聘教授の研究グループからは、高齢者に多い血液がんの一つであり、既存の抗がん剤治療が効きにくい難治性の骨髄異形成症候群(MDS)の病態を解析して、従来、がん抑制遺伝子として考えられていた転写因子「RUNX3」ががんを増殖させる遺伝子機能を持つことを解明することに成功しました。また、ヒトMDS細胞とモデルマウスの解析をもとに、発症メカニズムにつながる遺伝子発現異常の仕組みを発見し、がん細胞の増殖を抑える新たな治療標的としての可能性を確認しました。本研究の成果は、米国学術誌「Cancer Research」に2020年4月27日(オンライン版)に公開されました。

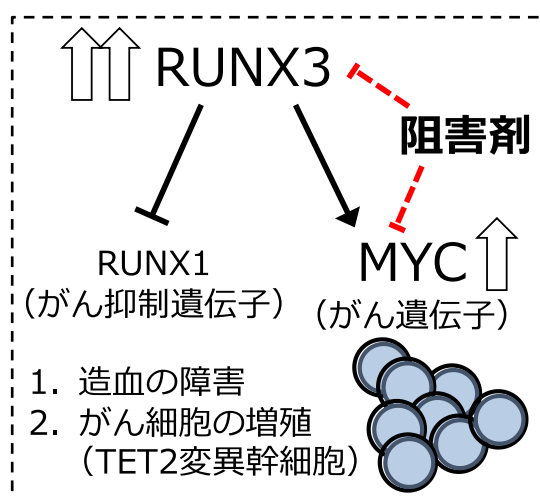
【研究の背景】

高齢者に好発する骨髄異形成症候群(MDS)は、造血幹細胞より発生して造血不全を生じる予後不良ながんです。近年の網羅的なDNA解析の進歩によって、がんにおける主な遺伝子変異はほぼ明らかになっています。一方で、がん発症をもたらす遺伝子群の発現変化の仕組みや、がんの特化して獲得される遺伝子の機能などは多くが不明のままです。本研究では、従来、がん抑制遺伝子として考えられていた転写因子「RUNX3」の新たながん遺伝子機能を解析して、そのMDS発症における役割を解明しました。

【研究の内容と成果】

始めに、ヒトMDS細胞のRUNX3発現レベルと生命予後との相関を解析して、RUNX3発現が高い患者さんほど、予後が悪いことを確認しました。次に、ヒトMDS細胞におけるRUNX3の発現は、TET2遺伝子に高頻度の変異があることから、TET2遺

伝子を欠損したMDSモデルマウスを作製しました。マウスの細胞を調べた結果、RUNX3発現TET2欠損MDS細胞は、RUNX3と同じファミリー遺伝子である造血に不可欠な転写因子「RUNX1」の発現レベルとその機能を抑制していることがわかりました。これは、ファミリー遺伝子間の相互作用によって、正常な機能を抑制する新たながん発症の仕組みを示しています。また、RUNX3が、強力ながん遺伝子として知られるMYC遺伝子と協調してMDS細胞を増殖させており、MYCの機能を阻害することによって、RUNX3発現細胞の増殖が有意に抑制されることがわかりました。



【展開】

今後の研究のさらなる進捗によって、難治性がんである骨髄異形成症候群における転写因子「RUNX3」を標的とした新規治療法の開発が期待されます。また、転写因子RUNXが重要な役割を果たす他の血液がん、例えば、ダウン症関連白血病などの研究への応用が期待されます。

【用語解説】

※1 転写因子：DNAに結合するタンパク質で、その標的遺伝子の転写（発現）を制御する。

（論文情報）

【論文名】：Overexpression of RUNX3 represses RUNX1 to drive transformation of myelodysplastic syndrome.

【著者】：Yokomizo-Nakano T, Kubota S, Bai J, Hamashima A, Morii M, Sun Y, Katagiri S, Iimori M, Kanai A, Tanaka D, Oshima M, Harada Y, Ohyashiki K, Iwama A, Harada H, Osato M, Sashida G.

【掲載誌】：Cancer Research

【doi】：10.1158/0008-5472.CAN-19-3167.

【お問い合わせ先】

熊本大学国際先端医学研究機構

担当：指田吾郎

電話：096-373-6847

Fax：096-373-6869

e-mail：sashidag@kumamoto-u.ac.jp