

## 白血病の促進に働く血球-血管における微小環境クロストークの解明

木戸屋浩康

福井大学 学術研究院医学系部門 血管統御学分野

### 【研究の背景】

本研究では、白血病の進展における骨髄微小環境に着目し、特に腫瘍血管の解析を進めることで革新的な白血病の治療方法の開発を目指した。白血病には抗がん剤が効果を示すことから臨床では併用化学療法が行われており、完全寛解および治癒が期待できるようになっている。しかしながら、治療後の患者の多くに再発が認められ、その場合は抗がん剤の効果が減弱して治療が困難となる。そのため、白血病の治療においては寛解後の再発の抑制および、再発後の治療法の開発が課題となっている。

### 【目 的】

白血病は「血液のがん」であるが、血液の恒常性は造血幹細胞を中心としたシステムによって維持されている。造血幹細胞は骨髄微小環境によって構築されるニッチと呼ばれる特殊な微小環境によって分化や増殖が制御されており、白血病の進展過程においてもニッチが何らかの役割を担っている可能性が高い。ニッチの実態は骨髄血管であることが近年の研究から明らかになりつつあるが、白血病の進展と骨髄血管の関連については未解明である。本研究では、白血病に対する新たな治療戦略として骨髄血管に注目し、白血病マウスモデルを用いた解析を進めた。

### 【方 法】

本研究では急性骨髄性白血病を自然発症する *Regnase-1* 遺伝子欠失マウスを用いて白血病における骨髄血管の構造的および機能的な変化の解析を進めた。*Regnase-1* は RNase 領域と、CCCH 型 Zinc finger 領域を持つ RNA 分解酵素で、標的とする mRNA の 3' UTR に存在する Stem-loop 領域を介して mRNA を分解する働きを持つ分子である。血球細胞系特異的に Cre を発現する *Vav1-Cre* マウスを用いることで血球細胞系特異的に *Regnase-1* を欠損するマウス (*Vav1-Cre: Regnase-1<sup>fllox/fllox</sup>*) では AML 様の症状を呈していることが明らかとなっている。

### 【結 果】

白血病マウス (*Vav1-Cre: Regnase-1<sup>fllox/fllox</sup>*) の大腿骨を回収して組織切片を作成し、血管内皮細胞のマーカーである CD31 と Endomucin に対する蛍光免疫染色を行うと、白血病の発症に伴って骨髄中の血管数の増加や血管構造の異常が起きていることが確認できた。このような白血病に伴う骨髄血管の変化は、MML-AF9 細胞もしくは H9M1 細胞をマウスへ移植することによって作成した白血病モデルマウスにおいても同様に確認された。

次に、白血病の進展に伴って構造的に異常化した骨髄血管が、機能的にも白血病の進展に影響を与えているかの検討を進めた。白血病マウスの異常化した骨髄血管から特異的に産生される分子を同定するため、*Regnase-1* 遺伝子欠失マウスの骨髄から血管内皮細胞を回収して RNA-seq 解析を進めた。得られた候補遺伝子について、骨髄血管内皮細胞に対する RT-PCR による遺伝子発現解析や、骨髄組織切片に対する特異的抗体による免疫染色を行うことで 2 つの候補分子を選定した (特許出願を予定しているため名称は非公開とする)。これらの分子の白血病進展への影響を検討するため血管内皮

細胞にて特異的に遺伝子を欠損するマウスを作成した。これらの遺伝子欠損マウスに、Regnase-1 遺伝子欠失マウスの造血細胞を移植することで白血病を誘導したところ、白血病細胞の異常増殖やリンパ節腫脹および脾腫の抑制が認められ、さらに生存期間も有意に延長することが確認された。

#### 【考 察】

本研究の結果から、白血病の進展に伴って骨髄血管の構造的および機能的な異常化が起きることが明らかとなった。この現象は複数の白血病モデルで確認できており、ヒト白血病でも共通して起きる現象である可能性が高い。さらに、白血病マウスの異常化した骨髄血管から特異的に産生される分子が白血病の治療標的となりうることを示された。今後はヒト臨床サンプルを用いて、白血病の骨髄血管の検証を進めていきたい。

#### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

上記のように、研究目的としていた白血病骨髄血管を標的とした治療標的分子の候補が得られた。今後、ヒト白血病でも同様であるかの検証を進め、候補分子を標的とした治療薬の開発を進めていきたい。進展や再発の要因として潜在する骨髄微小環境の制御は、臨床において求められている白血病の根治の達成に貢献するものと期待できる。

#### 【参考・引用文献】

Jia W, Kong L, **Kidoya H**, Naito H, Muramatsu F, Hayashi Y, Hsieh HY, Yamakawa D, Hsu DK, Liu FT, Takakura N. Indispensable role of Galectin-3 in promoting quiescence of hematopoietic stem cells. *Nat Commun.* 2021 Apr 9;12(1):2118.  
**Kidoya H**, Muramatsu F, Shimamura T, Jia W, Satoh T, Hayashi Y, Naito H, Kunisaki Y, Arai F, Seki M, Suzuki Y, Osawa T, Akira S, Takakura N. Regnase-1-mediated post-transcriptional regulation is essential for hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis. *Nat Commun.* 2019 Mar 6;10(1):1072.