

「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」  
平成 24 年度採択研究代表者

H26 年度  
実績報告書

中 畑 龍 俊

京都大学 iPS 細胞研究所  
特定拠点教授

ダウン症に合併する TAM をモデルとしたがんの発症と退縮に関わるエピジェネ  
ティクスの解析

## § 1. 研究実施体制

### (1)「中畑」グループ(研究機関別)

- ① 研究代表者:中畑 龍俊 (京都大学 iPS 細胞研究所、特定拠点教授)
- ② 研究項目
  - ・ヒト iPS 細胞を用いた TAM/DSAMKL の再現と解析

### (2)「伊藤」グループ(研究機関別)

- ① 研究代表者:伊藤悦朗 (弘前大学大学院医学研究科、教授)
- ② 研究項目
  - ・臨床検体を用いた TAM/DS-AMKL の解析

### (3)「平家」グループ(研究機関別)

- ① 主たる共同研究者:平家 俊男 (京都大学・大学院医学研究科発達小児科学、教授)
- ② 研究項目:NOG マウスを用いた TAM/DS-AMKL のエピゲノム解析
  - ・TAM/AMKL 細胞の NOG マウス移植系の確立と検証
  - ・患者および生着した細胞のエピゲノム解析
  - ・他グループで得られた知見の NOG マウス移植系での検証
  - ・エピゲノム異常を標的とした治療の開発

### (4)「清水」グループ(研究機関別)

- ① 主たる共同研究者:清水 律子 (東北大学大学院医学系研究科、教授)
- ② 研究項目
  - ・マウスモデルを用いた TAM/DS-AMKL 病態形成メカニズムの解析

(5)「渡辺」グループ(研究機関別)

① 主たる共同研究者:渡辺 亮 (京都大学 iPS 細胞研究所、特定拠点助教)

② 研究項目

- ・ 発がん過程で変化するエピジェネティクスの統合的解析
- ・ TAM モデルマウス及び TAM の臨床検体における DNA メチル化解析

## § 2. 研究実施の概要

ダウン症は、21番染色体が通常2本に対して3本存在することにより、多彩な症状を呈する疾患である。本研究提案では、自然退縮する白血病様反応である、ダウン症に合併する一過性骨髄異常増殖症 (transient abnormal myelopoiesis: TAM) をモデルとして、1) 発がんとその退縮に関わるエピジェネティックな変化を明らかにする、2) 真の白血病である急性巨核芽球性白血病 (DS-AMKL) に至るヒットとそれに伴うエピジェネティックな変化を明らかにする、および 3) ダウン症における胎児期のゲノム不安定性をもたらすメカニズムを明らかにする、ことを目標とする。これにより、がん化のメカニズムを理解するとともに、がんの退縮を制御する新しい治療法開発の基盤を形成することを目指す。

### 研究の概要

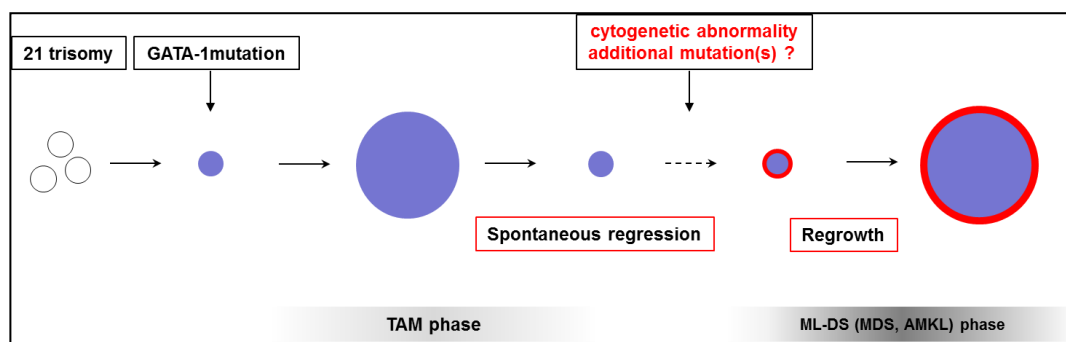
(中畑 G)

平成 25 年度は iPS 細胞の樹立と分化解析を行った。TAM 患者さん 1 名の芽球及び寛解時の末梢血単核球より iPS 細胞を樹立した。また、前年度までに確立した血球分化法を用いて、分化実験を行った。まず多能性の血球前駆細胞 (CD34+CD43+) への分化能を検討したところ、21 番染色体と GATA1 のステータスによる優位な差は検出されなかった。しかし、赤芽球系細胞については、21 番トリソミー+GATA1 変異細胞で、著しい分化阻害を認めた。

(平家 G)

一部の TAM 患者では後に真の白血病である DS-AMKL を発症する (図 1)。

図 1



本研究は、TAM/DS-AMKL をモデルとして、TAM から真の白血病である DS-AMKL に至る遺伝的な変化とそれに伴うエピジェネティックな変化を明らかにすることを目標とする。TAM 細胞を長期にわたり増殖させることのできる新規の実験系を確立することで、TAM 細胞の白血病化の過程を再現することを試みる。我々は高度免疫不全マウスである NOG マウスを用いた異種移植により、患者検体由来 TAM 細胞を長期にわたり維持・増殖させることに成功した。

(清水 G)

GATA1s のみを発現する遺伝子改変マウスは、ヒト TAM と同様に、胎児期には幼弱な巨核球が増

加しているが、出生後に自然寛解して離乳時には野性型と同様の造血状態に回復する。このマウスと野性型マウスの胎児肝臓より巨核球を分取して、遺伝子発現解析とエピゲノム解析を行い、GATA1 の機能異常により引き起こされる標的遺伝子の制御不均衡やエピゲノム変化の解析を進め、GATA1s 変異により細胞周期を進行させる遺伝子セットが活性化していることを見いだした。

(伊藤 G)

本研究グループの担当は、臨床検体を用いた解析から、ダウン症に特異的な TAM 発症の仕組みと白血病進展の分子機構を解明することである。本年度は、TAM29 例と DS-AMKL18 例について、DNA メチル化解析を行った。その結果、TAM と DS-AMKL を DNA メチル化で区別することが可能であった。次に、TAM22 例と DS-AMKL13 例について、遺伝子発現解析を行った。その結果、遺伝子発現からも TAM と DS-AMKL を区別することが可能であった。本年度の研究より、エピジェネティックの異常が TAM から白血病進展に重要な役割を果たしていることが強く示唆された。