

No.	25-1131	
Project Title	非ゲノム要因による血液がん幹細胞の発生と拡大の機序解明	
Principal Investigator	Goro Sashida (Kumamoto University・Professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Atsushi Iwama (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo・Professor)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書（年次終了・研究完了）【国内】

共同研究報告（年次終了）

研究概要：骨髄異形成症候群（MDS）は造血幹細胞から発生して高齢者に好発する難治性のがんである。その病因として、健常高齢者のクローン造血にみられるドライバー遺伝子変異の他に、細胞外要因として、慢性感染症や膠原病による全身性炎症がよく知られていた。健常高齢者のクローン造血は、血液がんのリスクではあるが、がん発症には十分ではない。そこで、代表者は、クローン造血が起きる前、感染症に起因する幹細胞の非ゲノム変化によって、MDS が進展する仮説を立てた。幹細胞の非ゲノム変化によって起きる造血組織の変化・マーカーを追跡するだけでなく、幹細胞のクローン拡大を阻害して MDS 発症を予防できると考えた。

代表者は、これまでに、慢性感染症に限らない感染症罹患歴が血液がんの発症リスクであることを示す疫学データを参照することで、感染記憶 MDS マウスモデルの作製に成功している。ゲノム変異が生じる前の感染症罹患によって MDS 発症が促進することを実験的に証明し、感染や炎症ストレスによる幹細胞のクロマチン変容と機序を報告した（Yokomizo-Nakano T, J Exp Med 2023; Kubota S, EMBO J 2024）。過去十数年で著しく進んだがんゲノム研究と比べて、本研究は、不明な点が多く残る非ゲノム要因によるがん幹細胞の発生と拡大の機序を理解するだけでなく、「クロマチン変容」を消去することで、難治性血液がんである MDS の予防・治療法の概念を実証する。

研究計画：本研究は、未だ明白ではない非ゲノム要因による血液がんの発症過程を理解するために、単一細胞解析技術に優れた岩間厚志博士と協力して、MDS 幹細胞の発生（がん化）と拡大（病態進展）をもたらすクロマチン変容の分子基盤を解析する（計画 1）。そして得られた知見を元に、健常高齢者のクローン造血を想定した血液がん発症予防の概念を実証する（計画 2、計画 3）。

計画 1）代表者の「MDS マウスモデル」と DNA バーコード技術を用いて、前方視的な幹細胞のクローン動態と特性を解析する。MDS 発症に十分な幹細胞（MDS 幹細胞）と非 MDS 幹細胞を対象にして、クロマチン変容を比較する。また、感染を記憶した幹細胞を追跡できる遺伝子改変マウスの作製を試みる。候補クロマチン領域の選定は完了しており、現在、ベクターと ES 細胞作製を試みている。

計画 2）次に、MDS 幹細胞の発生をもたらすクロマチン再構築の分子基盤を、感染記憶に不可欠な TLR-TRIF-ELF1 経路と ELF1 標的の責任因子から検証する。また、自然免疫応答に加えて、感染症で惹起される全身性炎症による幹細胞のクロマチン変容を解析する。申請者が見出した TNF- α -CK2-HMGA2 経路から解析する。クロマチン制御因子である HMGA2 は、炎症ストレス後に野生型幹細胞の増殖を促すだけでなく、TNF- α -HMGA2 経路はヒト MDS 幹細胞でも活性化していた（EMBO J 2024）。現在、HMGA2 によるクロマチン制御に不可欠な因子の探索と機能の検証を進めている。

計画 3）公開ヒトデータセットを対象にして、計画 1 と計画 2 のマウスモデルデータを基に、感染・炎症ストレスによって生じる MDS 幹細胞のクロマチン変容の普遍性を解析する予定である。ヒト試料の解析に関しては、共同研究者と協力して開始を検討する。