

## 第6回 北陸銀行若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名		助成金額
馬場 智久	がん進展制御研究所・助教		900,000 円
研究課題名	慢性骨髄性白血病における炎症性ケモカインの分子病態生理学的役割の解明		
研究の概要	<p>[研究開始当初の背景, 研究の目的, 研究の方法等について記入]</p> <p>本研究では、慢性骨髄性白血病(CML)の発症初期過程に焦点をあて、炎症性ケモカインを介した、正常造血システムと白血病幹細胞を起源とする白血病性血球増殖の拮抗的相互作用の解明を目指した。</p> <p>従来、CMLの病態生理学的解析は、X線照射により正常造血系を破壊してから白血病細胞を移植し、CMLを発症させるマウス実験モデルが主に用いられてきた。しかし、このモデルでは、正常造血システムの働きを正確に観察することは困難である。この点を解決するために、正常造血系を維持した状態で白血病を発症させるX線非照射CMLモデルを独自に確立した。このモデルを用いて、白血病幹細胞が、炎症性ケモカインの産生を中心にどのように白血病細胞に優位な造血微小環境を構築しているのかを解析した。</p>		
研究の成果	<p>① 正常骨髄造血過程を解析したところ、炎症性ケモカインの一つであるCCL3が骨髄内で恒常的に発現していた。しかし、CCL3欠損マウスと野生型マウスの間では、骨髄造血・末梢血球画分に顕著な差は認められなかった。</p> <p>② 野生型マウス・CCL3欠損マウスから骨髄細胞を採取し、X線照射したレシピエントマウスに骨髄移植した。野生型骨髄細胞を移植した場合にも、移植後の骨髄内で造血幹・前駆細胞が一過性に増殖したが、この増殖がCCL3欠損骨髄細胞の移植時には顕著に増強していた。その結果、CCL3欠損骨髄細胞を移植したマウスでは、末梢血球画分が過剰に再構築された。すなわち、骨髄内で恒常的に発現しているCCL3は、X線照射などのストレス後の血球再構築過程で誘導される造血幹・前駆細胞の増殖に対して、負のフィードバック作用を持つことが示唆された。</p> <p>③ X線非照射CMLモデルを用いた解析から、正常骨髄内と比較して、白血病細胞からさらに高レベルのCCL3が産生されていた。また、CML発症初期過程において、正常造血幹・前駆細胞がX線照射後のストレス応答と同様に一過性に増殖していた。</p> <p>我々が以前明らかにした、CCL3が骨髄内における白血病幹細胞の維持に必須であるという事象を踏まえ、CCL3を介した正常造血幹・前駆細胞に対する選択的増殖抑制作用が、CML病態における白血病細胞優位な増殖に不可欠な機序であることが強く示唆される。現在、この機序の抑性によるCML治療効果の可能性を実験的に検討したうえで論文発表を予定している。</p>		
研究成果発表状況	<p>[雑誌論文, 学会発表, 図書, 新聞掲載, 研究に関連して作成したWebページ等について記入]</p> <p>Baba T, Mukaida N. 2014. Role of macrophage inflammatory protein (MIP)-1<math>\alpha</math>/CCL3 in leukemogenesis. <i>Mol Cell Oncol</i> 1:e29899. (総説)</p>		
経費の執行状況	区 分	執行額 (円)	備 考
	実験用消耗品	698,202	試薬、実験用器具 外
	実験用動物	201,798	マウス