

研究報告書
令和4年度：A課題

2024年 4月 26日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 学校法人東京理科大学生命医科学研究所

住 所 千葉県野田市山崎 2669

研究者氏名 伊川 友活

(研究課題)

急性リンパ性白血病発症における自己分泌型炎症性サイトカインの役割

令和5年 1月 23日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

【研究背景・目的】

近年、急性リンパ性白血病（ALL）の治療成績は飛躍的に向上したものの、未だに予後不良な転座型も存在する。我々はこれまでに、難治性 ALL の一つである 17;19 転座型（*TCF3::HLF*型）B 細胞性 ALL（B-ALL）細胞株を用いて化合物スクリーニングを行い、免疫プロテアソーム阻害剤が有効であることを見出した。この阻害機序を解析すると、興味深いことに、ある炎症性サイトカイン X の産生が顕著に阻害されていた。サイトカイン X は正常な B 細胞には発現しておらず、腫瘍特異的に発現誘導されていた。そこで、この遺伝子を欠損した *TCF3::HLF*型 B-ALL 細胞を作製したところ、増殖が顕著に阻害されたことから、サイトカイン X は B-ALL の新たな治療標的となりうることが示唆された。

一方、我々は独自に開発した多能造血前駆細胞（iLS 細胞）へ *TCF3::HLF*を導入することにより、*TCF3::HLF*型 B-ALL を 100%発症するマウスモデルを作製した（論文作成中）。

そこで本研究では、このマウスモデルを用いてサイトカイン X の白血病発症における役割を解明し、これを標的とした新規治療法を開発することを目指す。

※本研究の成果は現在論文作成中であることから、遺伝子名は略称を用いる。

【実験方法・結果】

先述の通り、我々はこれまでに *TCF3::HLF*を導入した iLS 細胞を作製し、この細胞を放射線照射した正常マウスに移植すると、移植後 3～4 ヶ月で全ての個体において B-ALL を発症することを見出した。これらの個体では、脾臓やリンパ節が肥大し、骨髄も含めた多くの臓器において pro-B 細胞段階の B-ALL 様細胞の浸潤とクローン性増殖が確認された。興味深いことに、*TCF3::HLF*型 B-ALL マウスでは、別の TCF3 融合型 B-ALL である *TCF3::PBX1*型と比較して、重度の骨融解が認められ、*TCF3::HLF*型 B-ALL 患者の病態を再現できていることが明らかとなった（第 52 回日本免疫学会、第 85 回日本血液学会学術集會にて報告）。加えて、破骨細胞の増加も観察されたことから、破骨細胞の異常な活性化が骨融解の原因であると考えられた。

次に、発症の分子機構を明らかにするために、それぞれのマウスモデルで形成された白血病細胞を用いて RNA-sequence (seq) を行い、発現変動遺伝子を解析した。その結果、*TCF3::HLF*では、遺伝子 X や遺伝子 Y などの炎症関連遺伝子が高発現していることが明らかとなった。特に遺伝子 X は *TCF3::PBX1*型の約 180 倍も高発現していた。さらに、山梨大学医学部小児科の犬飼岳史教授と共同で、患者由来白血病細胞株 100 株を用いた RNA-seq 解析を行ったところ、遺伝子 X が *TCF3::HLF*型 B-ALL で特異的に発現していることを見出した。遺伝子 X は破骨細胞分化を促進する機能が報告されていることから、遺伝子 X が破骨細胞を異常に活性化することで、骨破壊を含めた *TCF3::HLF*型 B-ALL の悪性化に深く関与すると考えられた。

【考察・展望】

サイトカイン X は通常、活性化したマクロファージなどにより産生・分泌され、正常 B 細胞ではほとんど発現していない。一方、急性骨髄性白血病 (AML) や慢性骨髄性白血病 (CML) ではサイトカイン X を高発現しており、白血病幹細胞の増殖を促進することで増悪に寄与することが報告されている (Estrov et al., Blood, 1991; Carey et al., Cell Rep, 2017)。このように、サイトカイン X は骨髄性白血病との関与が示唆されているが、リンパ性白血病 (ALL) との関わりについては明らかでない。特に、難治性 ALL の特徴である骨破壊は、骨髄ニッチを荒廃させ、正常造血の回復を遅延させると考えられているが、そのメカニズムは不明である。したがって、難治性白血病である *TCF3::HLF* 型 B-ALL において、遺伝子 X の発現制御機構や、産生されたサイトカイン X がどのように発症・増悪に関与するのかを今後明らかにすることで、病態解明が進むと考えられる。本研究成果はさらに、*TCF3::HLF* 型を含めた難治性 B-ALL の再発予防や新規治療法の開発につながると期待される。

【特許】

出願番号：特願 2023-082464

発明者：伊川 友活、鈴木 藍彩

発明の名称：TCF3-HLF 型 B 細胞性急性リンパ性白血病の治療剤

出願人：東京理科大学, 伊川 友活

出願日：2023 年 5 月 18 日

【学会発表】

(1) 国際会議における発表

1. Aisa Suzuki, Tomokatsu Ikawa. "The role of inflammatory cytokines in B-ALL development"
JSICR/MMCB 2023 Joint Symposium, May 25th, 2023, Wakayama, Japan. (Best Poster Award)

(2) 国内学会・シンポジウム等における発表

1. Aisa Suzuki, Tsukasa Shigehiro, Tomokatsu Ikawa. "Ectopic expressions of inflammatory cytokines promote the proliferation of B-precursor acute lymphoblastic leukemia"
第 52 回日本免疫学会学術集会 2024 年 1 月 17-19 日 千葉
2. 伊川 友活. 「白血病マウスモデルを用いた発症メカニズムの解明」
第 1 回血液がん・免疫・数理融合研究シンポジウム 2023 年 12 月 3 日 東京 (招待講演)
3. 鈴木 藍彩、重廣 司、高木 正稔、犬飼 岳史、伊川 友活. "Contribution of

inflammatory cytokines in t(17;19)-acute lymphoblastic leukemia development”

第 85 回日本血液学会 2023 年 10 月 15 日 東京

4. 鈴木 藍彩、伊川 友活.「B 細胞性白血病における炎症性サイトカインの役割」

第 10 回筑波大学・東京理科大学合同リトリート 2023 年 7 月 1 日 筑波

5. 鈴木 藍彩、重廣 司、伊川 友活.「難治性 B 細胞性白血病細胞で産生される炎症性サイトカインの役割」

第 32 回 KTCC 2023 年 6 月 16 日 京都

【謝辞】

本研究にご支援いただいた公益財団法人がん研究振興財団に厚くお礼申し上げます。また、ご協力いただいた共同研究者の皆様にも深謝いたします。