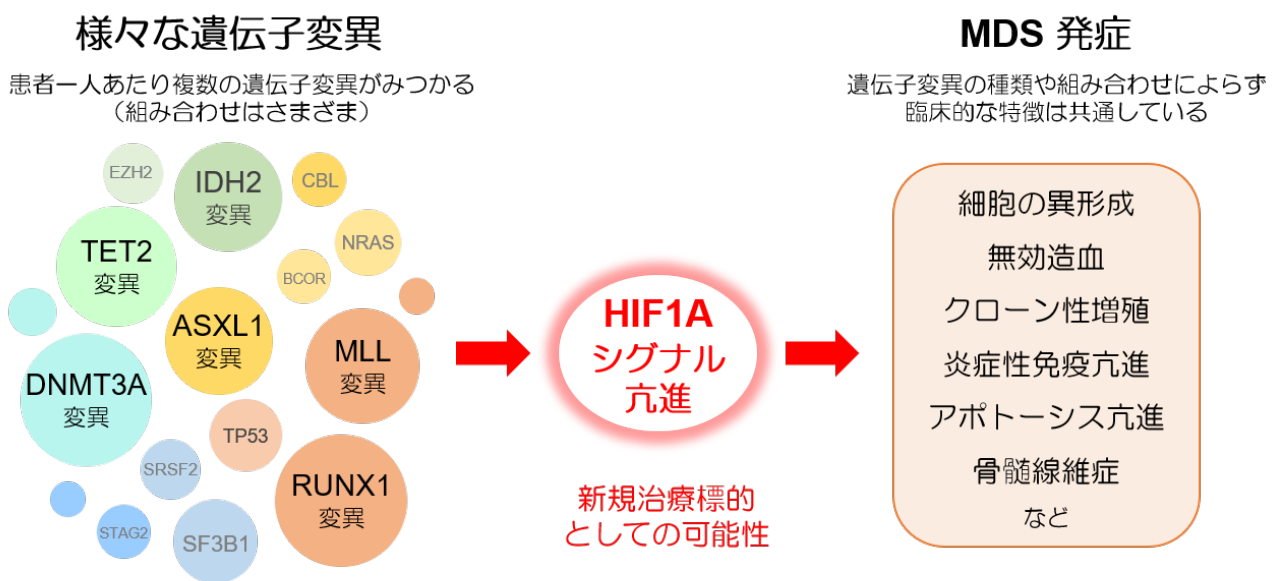


学 科：生命医科学科

研究室：腫瘍医科学研究室

発表者：講師 林嘉宏

共同研究「HIF1A シグナルの活性化は骨髄異形成症候群に共通する病態発症メカニズム」の論文（前 シンシナティ小児病院医療センター・現 腫瘍医科学研究室 林嘉宏 講師 筆頭著者）が米国癌学会雑誌 Cancer Discovery に掲載されました。



- 遺伝子変異を持ったMDS幹細胞は、自己複製をしつつ、異常な血球・免疫細胞へと分化する。
- それぞれの遺伝子変異は、各分化段階の細胞において、低酸素に依存しない様々な機序（ミトコンドリア機能異常，代謝異常，ユビキチン化制御異常など）でHIF1Aシグナルを活性化する。
- 生体内において、HIF1Aシグナルが亢進した異常クローンが、各分化段階で正常細胞も巻き込んでダイナミックに協調し、多彩で複雑なMDSの病態が引き起こされる。

骨髄異形成症候群（MDS）は、造血幹細胞に生じる遺伝子異常が原因で発症し、骨髄不全症や細胞の形態異常をきたす難治性の血液がんです。超高齢社会において患者数は急増していますが、病態の発症メカニズムは未だ明らかとなっておりません。近年、次世代シーケンズ技術の進歩により、MDSにおいて実に数多くの遺伝子変異が同定されてきました。しかし、MDSを臨床的に特徴づける主な表現型は、遺伝子異常の種類によらず共通しています。このことは、MDSの病態を引き起こす病態生物学的な共通因子の存在を示唆していると言えます。

Hypoxia inducible factor-1 α （HIF1A）は細胞の増殖、アポトーシス、血管新生、糖代謝、造血幹細胞制御、免疫細胞制御など様々な生理的機序に関わる遺伝子群の発現を制御しています。もともとは低酸素下で誘導される因子として同定されましたが、遺伝子変異やミトコンドリア代謝異常などに伴い定常酸素下でもその発現が亢進することがわかってきました。林講師、原田教授らは、シンシナティ小児病院医療センターとの共同研究により、HIF1AがMDSの病態形成において中心的な役割を果たすことを明らかにしました。MDS患者の骨髄細胞でHIF1Aシグナル経路が遺伝子変異の種類によらず亢進していることを見出し、HIF1Aタンパクの発現を血液系細胞に誘導したマウスは多彩なMDSの病態を発症すること、主要なMDS関連遺伝子の変異が、様々な機序（ミトコンドリア機能異常や代謝異常、ユビキチン化制御異常など）でHIF1Aシグナル経路を亢進させることを明らかにしました。また、MDSモデルマウスでHIF1Aの発現を欠損させると病態進行が抑制され、HIF1A阻害剤の投与がMDSモデルマウス、ヒトMDS細胞において効果的であることも示しました。今回の研究成果をもとに、MDSの病態解明がさらに進むこと、またHIF1Aシグナル経路を標的とした新たな治療戦略の構築が期待されます。

（ポイント）

- MDS患者の造血幹細胞では、多数の遺伝子変異が発見されている。しかし、これらがどのようにしてMDSという共通した病態の発症につながるのかは分かっていなかった
- 今回の研究により、様々な遺伝子変異がHIF1Aシグナルの制御異常を介して、多彩なMDSの臨床病態を発症させることが明らかとなり、新たな治療標的として可能性が見出された

雑誌名：Cancer Discovery

論文名：Pathobiological Pseudohypoxia as a Putative Mechanism Underlying Myelodysplastic Syndromes

著者名：Yoshihiro Hayashi, Yue Zhang, Asumi Yokota, Xiaomei Yan, Jinqin Liu, Kwangmin Choi, Bing Li, Goro Sashida, Yanyan Peng, Zefeng Xu, Rui Huang, Lulu Zhang, George M. Freudiger, Jingya Wang, Yunzhu Dong, Yile Zhou, Jieyu Wang, Lingyun Wu, Jiachen Bu, Aili Chen, Xinghui Zhao, Xiujuan Sun, Kashish Chetal, Andre Olsson, Miki Watanabe, Lindsey E. Romick-Rosendale, Hironori Harada, Lee-Yung Shih, William Tse, James P. Bridges, Michael A. Caligiuri, Taosheng Huang, Yi Zheng, David P. Witte, Qian-fei Wang, Cheng-Kui Qu, Nathan Salomonis, H. Leighton Grimes, Stephen D. Nimer, Zhijian Xiao, and Gang Huang

論文へのリンク：

<http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/early/2018/10/16/2159-8290.CD-17-1203>