

石澤 丈

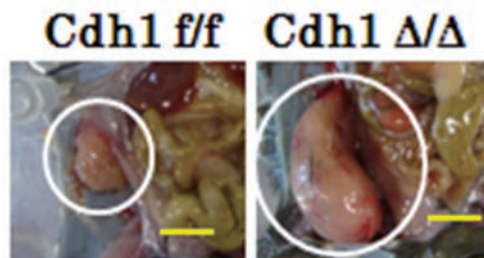
21世紀COEプログラムRA →
GCOE RA→慶應義塾大学医学部ノバルティスファーマ寄附講座特任助教

細胞周期制御分子Cdh1の造血器特異的不活化による細胞分化制御機構の解明

Cdh1は細胞周期におけるM期後期からG1期にかけてのanaphase promoting complex (APC)の活性化を担う細胞周期制御因子であるが、近年ではG0/G1期制御因子としての機能も着目され、また一方では、がん抑制因子としての可能性も示唆されている。このような背景から、Cdh1と細胞分化ないしは悪性腫瘍との関連に着目し、2008年よりグローバルCOEリサーチアソシエイトとして造血器におけるCdh1機能解析に着手した。

まずはCdh1造血器特異的不活化マウス(plpC腹腔内投与下でのみ造血器特異的Cdh1不活化が誘発される系)の作製に着手し、ホモ接合性ノックアウトマウスにおける胎生致死を回避することに成功した。この成果をもとに平成22-23年度文科省科研費 若手研究(B)を取得し、これにより成獣造血器解析を遂行した。この研究成果として、Cdh1は、放射線照射という遺伝子毒性ストレスに対し、G2/Mチェックポイントを構築することによる正常造血細胞の保護機能を持つことをCancer Science 102: 967-974, 2011に報告した。

その後は、造血器悪性腫瘍におけるCdh1機能解析に着手した。まず、GFPを共発現させるレトロウイルスベクターを用いてmycがん遺伝子を骨髄細胞へ導入しB細胞性急性白血病(以下、B-ALL)を発症させる系(Oncogene, 31(23): 2849-61, 2012に共同執筆者として報告)を習得した。そこで、この系を自身が確立したCdh1造血器特異的不活化マウスの骨髄細胞に応用し、Cdh1を不活化した場合にもCdh1正常な群と全く同様にB-ALLモデルマウスが発症しうることを証明した。この系を活用することで、B-ALLマウスにおいて、Cdh1正常群とCdh1不活化群とでどのような表現型の相違が生じるかという観点での解析が可能となった。中でも興味深い表現型として、Cdh1不活化(Δ/Δ)B-ALLはCdh1正常(f/f)の群に比較してより巨大な腫瘍を生じ(図)かつそれらが自然消退する傾向があること、また一次移植群では不活化群が予後良好であるというデータを得ている。この現象はCdh1不活化腫瘍細胞がより脆弱であることを示唆している。そこで、正常造血において自身で証明したCdh1による細胞保護作用から着想し、「Cdh1不活化に伴うG2/Mチェックポイント破綻の状態を内在させたままB-ALL/LBLが発症し、そのことが腫瘍細胞の脆弱性を生んでいる」という新たな仮説を立て、平成24年度文科省科研費 若手研究(B)を取得、現在も本研究テーマを継続して遂行している。今後は、放射線照射あるいは遺伝子毒性を持つ薬剤に対する反応を比較検討することで、Cdh1のB-ALL/LBLにおける「予後因子」並びに「治療標的」としての可能性を検証したいと考えている。



21世紀COE/グローバルCOEに参加して

私は、2008年8月から2011年3月までの期間を本GCOEプログラムのRAとして研究に従事した。その3年間で多くのものを得た。造血器をテーマに持ちながらも敢えて固形がんを専門とする基礎研究室での学内留学を果たせたのも本プログラムのおかげである。その結果、造血器分野に留まることなく、がんの生物学について視野の広い専門知識を身に付けることができた。また、Lund大学との共催で行った成果発表会にも参加し、初めての英語発表を行えたこともかけがえのない経験であり、国際交流を深めるきっかけとなった。また、研究室内での勉強会を主催するなど、後輩・学生と切磋琢磨する機会を得たことも自身のスキルアップにつながったと感じている。