

研究区分	一般共同研究	
研究課題	慢性骨髄性白血病患者におけるケモカイン CCL3 発現量の経時解析	
研究代表者	所属・職名・氏名	順天堂大学医学部・教授・小松則夫
受入担当教員	職名・氏名	教授・向田直史
【研究目的】	<p>慢性骨髄性白血病の初期段階では、多数の正常骨髄細胞からなるニッチの中で、ごく少数の白血病幹細胞が出現する。その後、徐々にその数が増加し、白血病を発症すると考えられている。向田らのグループは、モデルマウスを用いた検討で、ケモカインのひとつである CCL3 の発現が白血病発症初期において顕著に上昇し、主な CCL3 産生細胞が BCR-ABL 陽性細胞白血病細胞であることを見出した。</p> <p>本研究では、モデルマウスで認められた CCL3 の発現が、慢性骨髄性白血病患者においても認められるかについて検討するとともに、チロシンキナーゼ阻害薬による治療の過程における CCL3 発現の経時変化を解析し、その臨床的意義を解明することを目的とする。</p>	
【研究内容・成果】	<p>順天堂大学医学部 血液内科学講座にて保管されている慢性骨髄性白血病患者 12 名の骨髄より採取した total RNA を対象として、初発時（未治療時）とチロシンキナーゼ阻害薬による投薬治療開始後 3 ヶ月経過時点での CCL3 発現量と BCR-ABL 発現量を定量した。CCL3 発現量定量には $\Delta\Delta Ct$ 法を用い、内在性コントロールとして GAPDH を用いた。BCR-ABL 発現量定量は定量的 RT-PCR 法を用い、ABL を内在性コントロールとして検体間の差を標準化した。結果として、全ての検体においてチロシンキナーゼ阻害薬投薬に伴う BCR-ABL 発現量の低下を認めしたが、CCL3 発現量は上昇した。これは、チロシンキナーゼ阻害薬により成熟した白血病細胞が優先的に排除される一方で、CCL3 を発現する初期段階の白血病細胞がチロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性である可能性を示唆するものであり、チロシンキナーゼ阻害薬による治療と併せて、CCL3 高発現への対処が慢性骨髄性白血病の治療戦略に有効である可能性が考えられた。</p> <p>また、今回検討した慢性骨髄性白血病患者 12 例のうち、チロシンキナーゼ阻害薬の効果が特に高かった 2 例において CCL3 発現量の上昇率が他の 10 例と比較して低いことが明らかとなった。この結果をより詳細に考察するためには、チロシンキナーゼ阻害薬治療に伴う BCR-ABL と CCL3 の発現量のさらなる経時的な追跡が必要であると考えられた。</p>	
【成果等】	<p>【主な論文発表】 Baba T, Naka K, Morishita S, <u>Komatsu N</u>, Hirao A, and <u>Mukaida N</u>. MIP-1alpha/CCL3-mediated maintenance of leukemia initiating cells in the initiation process of chronic myeloid leukemia. <i>Journal of Experimental Medicine</i> 210: 2013; 2661-2673.</p> <p>【学会発表】 なし</p> <p>【その他特筆事項】 なし</p>	