

【目的】 芽球形質細胞様樹状細胞腫瘍・Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) は、急性骨髄性白血病に分類される希少がんであり、ウイルス感染防御に重要な plasmacytoid dendritic cells (pDCs) の前駆細胞から発生すると推測されているが、がん幹細胞を含めた病態基盤は未だ明らかでなく、新しい標的治療が求められている。次世代シーケンサーの進歩によって、BPDCN においても多くの遺伝子変異・エピゲノム異常が報告されているが、こうした異常の BPDCN 発症過程での機能的役割や、その病態基盤や BPDCN に特異的なバイオマーカーも未だ同定されていない。こうした課題を克服するために、我々は BPDCN 特異的な染色体転座 t (6 ; 8) (p21 ; q24) からアイデアを得て、転座によって活性化された *MYC* (8q24) と *RUNX2* (6p21) による BPDCN 発症機構解明に着手した。t (6 ; 8) (p21 ; q24) によって生じた *RUNX2* スーパーエンハンサーの交換による *MYC* と *RUNX2* 発現制御破綻の分子基盤の一端を明らかにした。さらに、BPDCN 患者で高率に変異しているがん抑制遺伝子 *p53* と *TET2* を欠損させたマウスを用いて、*RUNX2* スーパーエンハンサーに依存した *MYC* 高発現 BPDCN 病態を再現する世界初のマウスモデルの作製に成功した。本研究では、このモデルを活用して BPDCN に対する新規標的治療の検証を実施した。

【方法】 BPDCN 発症機構に関して、BPDCN 特異的な染色体転座による *RUNX2* スーパーエンハンサーの交換による *MYC* と *RUNX2* 活性化とがん細胞増殖の分子メカニズムを、ゲノム・エピゲノム解析と細胞機能解析を実施した。実際、*MYC* と *RUNX2* をノックダウンすると BPDCN 細胞の増殖活性は著しく抑制された。さらに、BPDCN 患者で高率に認められる *p53* と *TET2* の機能喪失型変異と、*RUNX2* スーパーエンハンサーによる *MYC* 高発現の協調による発症機構を解明する過程において、世界で初めて BPDCN マウスモデルの作製に成功した。この pDCs-specific *MYC*-*RUNX2*-expressing *Tet2/p53* double KO マウスによって、初めて生体レベルにおける BPDCN の病態基盤を詳細に検証することが可能になった。本研究では、未だ実験的に証明されていない BPDCN の発生起源・がん幹細胞を、純化した各細胞系列の前駆細胞をレシピエントマウスに移植して解析した (研究計画 1)。次に、BPDCN に対する新規治療開発のために、同定したがん幹細胞特異的スーパーエンハンサー機能を化学的に阻害する検証を *in vitro* および *in vivo* にて実施し、ゲノム編集技術によって遺伝学的に欠損させることでも検証した (研究計画 2)。続けて、BPDCN マウスを用いて、pDCs 関連転写因子 *RUNX2* と、その標的因子・経路の阻害を目指した。転写因子の DNA 結合を特異的に阻害できる技術を用いて、*RUNX2* 標的遺伝子の発現を包括的な抑制を試みた。以上、がん生存に不可欠な細胞系列転写因子・*RUNX2* を阻害する統合的ながん標的治療開発のための検証を実施した (研究計画 3)。

【結果】 本研究課題によって、希少な難治性がんである BPDCN に対して、世界初のマウスモデルを活用することで、その病態基盤を解明した。また、がん幹細胞特異的スーパーエンハンサーと細胞系列特異的転写因子の機能阻害による新しいがん治療法のための重要な基礎的知見が得られた。

BPDCN 細胞 FISH 解析

