

「造血制御・造血器腫瘍研究の最前線」

巻 頭 言

京都市立医科大学大学院医学研究科
分子生化学

奥 田 司

私たちの体の中には自己再生能と多分化能をあわせもつ造血幹細胞が存在しており、これが造血の維持において中心的な役割を果たしているという概念は、1960年代に、Till & McCullochそしてMetcalfらの2つのグループによって造血コロニー形成細胞の存在が見出されたことからその理解がはじまったものとされています。そして、造血幹細胞が実際にヒト個体内に存在し、移植によってヒト個体の生涯を支えることができる能力を備えているという事実は、その後、ほどなく、Thomasらによる骨髄移植（造血幹細胞移植）治療法の確立によって厳然たる形で裏打ちされることになり、その功績に対して1990年にノーベル医学賞が授与されるにいたっています。

こうした発見の歴史は、基礎研究の発展と臨床医学の進歩がいかに密接に関わるものであるか如実に示しています。近年の慢性骨髄性白血病発症機構研究による分子標的薬（イマチニブ）開発のエピソード等をもちだすまでもなく、造血制御・造血器腫瘍研究はこのような重要な橋渡し研究がいくつも成果を挙げてきた研究分野のひとつであり、今後も新たなブレイクスルーが期待されるところです。本特集では「造血制御・造血器腫瘍研究の最前線」と題して、この分野の最新の理解、そして基礎・臨床上のトピックスについて学内の気鋭の先生方による解説論文を5篇収載しました。

個体における造血初期発生はユニークな経過を取ることが知られています。胎児はその発生段階に応じて異なった酸素分圧のもとで酸素の運搬を行うことになるため、その時期の呼吸様

式に最適化されたヘモグロビン鎖をもつ異なった種類の赤血球を順次発生させます。また、ここでは、造血幹細胞が血管内皮細胞という形態のまったく異なる細胞種から産み出されることも最近明らかにされました。この領域の最近の進歩を教室の横田明日美先生に解説していただきました。

近年の高齢化にともなって白血病ばかりではなく、以前「前白血病状態」とも呼ばれた骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes；MDS）が増加し、临床上の重要な課題となっています。この疾患は白血病と同様に造血幹細胞に由来する腫瘍性疾患ですが、白血病とは異なって染色体異常が引き起こしているゲノムレベルでの変異については不明の点が多く残されていました。最近になって重要な遺伝子変異がいくつか同定され、私たちの理解を大きく変えつつあります。そこで血液内科の堀田重夫先生に、ご自身の分子細胞遺伝学研究的観点と最新の知見を含め、MDSの発生過程についての総説をご執筆いただいています。

急性白血病が小児に多い疾患であることは広く知られています。この40年余にわたる治療法の進歩によってその予後は著しく改善しているものの、MLL（mixed-lineage leukemia）遺伝子の融合型変異をもつタイプのものについてはいまだ予後不良であり、小児血液臨床において重要な問題となっています。小児発達医学の今村俊彦先生には、MLL遺伝子に関して、その生理作用および白血病発症における遺伝子変異の役割について解説をお願いしました。

造血器腫瘍を含めた多くの腫瘍細胞では、し

ばしばプログラム細胞死のシグナルから逸脱していることが観察されます。こうした細胞は、ゲノム変異や細胞周期のチェックポイントに従わず、制がん剤への耐性を獲得するものと理解されています。血液内科学の黒田純也先生には、慢性骨髄性白血病に例をとり、プログラム細胞死制御メカニズムの観点から新たな分子標的治療の可能性を論じていただきました。

治療については、さらに一篇、方法論の立場からの解説記事を収載しました。2006年のノーベル医学賞の対象となったRNA干渉現象の解明は、我々のゲノム情報に対する認識を一

変させただけではなく、siRNAという革新的な遺伝子制御ツールが研究や臨床の現場にもたらされることになりました。siRNAを応用した新たな制がん療法の可能性について、細胞生理学の芦原英司先生に総説を執筆いただきました。

著者の先生方はいずれもそれぞれのトピックに関する研究、臨床、そして教育に自ら取り組んでいらっしゃることから、いずれも最新の知見にあふれ、それでいてわかりやすくかつ力のかもった解説記事になっているものと考えます。お忙しい中、ご執筆を快諾いただいた著者の先生方に感謝いたします。