

Self-Renewing Hematopoietic Stem Cell Is the Primary Target in Pathogenesis of Human Chronic Lymphocytic Leukemia

Yoshikane Kikushige,^{1,2} Fumihiko Ishikawa,^{1,3} Toshihiro Miyamoto,¹ Takahiro Shima,² Shingo Urata,¹ Goichi Yoshimoto,¹ Yasuo Mori,¹ Tadafumi Iino,² Takuji Yamauchi,¹ Tetsuya Eto,⁴ Hiroaki Niiro,¹ Hiromi Iwasaki,² Katsuto Takenaka,¹ and Koichi Akashi^{1,2,*}

¹Medicine and Biosystemic Science

²Center for Cellular and Molecular Medicine

Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka 812-8582, Japan

³Research Unit for Human Disease Model, RIKEN Center for Allergy and Immunology, Kanagawa 230-0045, Japan

⁴Department of Hematology, Hamanomachi Hospital, 810-8539 Fukuoka, Japan

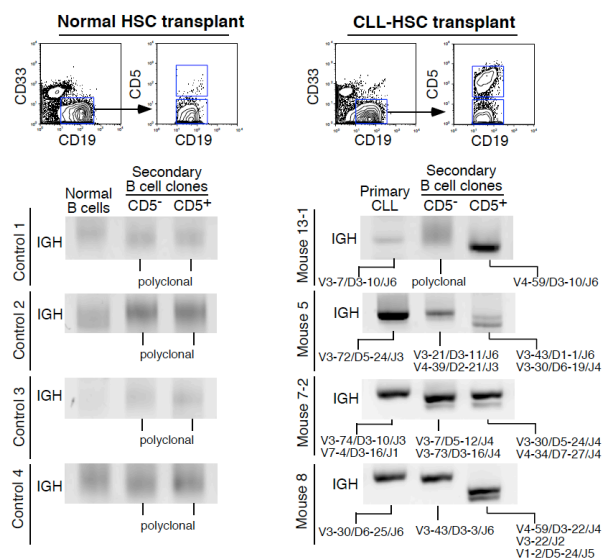
*Correspondence: akashi@med.kyushu-u.ac.jp

DOI 10.1016/j.ccr.2011.06.029

ヒト造血幹細胞システムにおいて、造血幹細胞のみが自己複製能と多分化能を有し、一生涯にわたり造血を維持する。自己複製能を有する造血幹細胞は、長期間にわたり数々の遺伝子異常が蓄積されうる環境にある。したがって、造血幹細胞レベルで獲得、蓄積された遺伝子異常がヒト造血器腫瘍の発症に関与することが、急性骨髄性白血病や慢性骨髄性白血病等の種々の造血器疾患で示唆されている。骨髄系造血器悪性腫瘍では、造血幹細胞レベルでの異常が、直接腫瘍化に関与している知見が多く得られている一方で、リンパ球系腫瘍、特に成熟リンパ球系造血器悪性腫瘍に関しては、造血幹細胞の腫瘍化への関与はこれまで評価されていなかった。

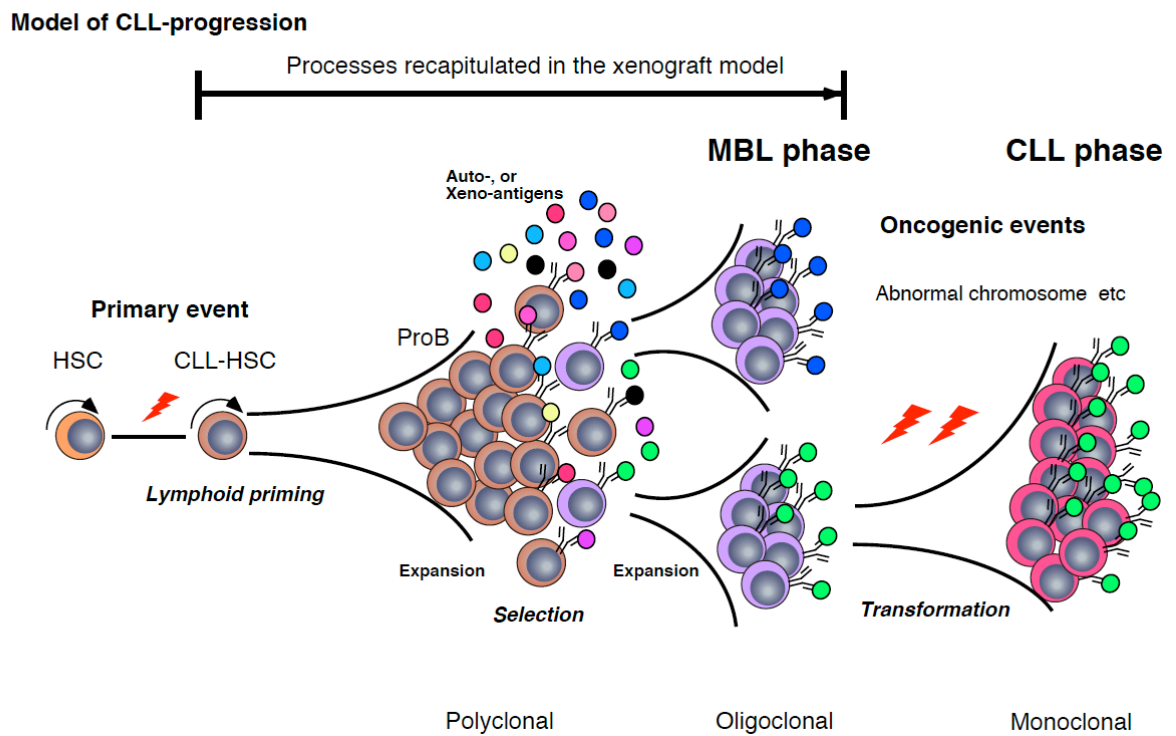
今回、我々は成熟 B 細胞性腫瘍である慢性リンパ球性白血病(Chronic lymphocytic leukemia:CLL)においても、造血幹細胞レベルで獲得された異常が CLL の発症、進展に関与している可能性を見出した。

Figure 1



ヒト造血幹細胞を免疫不全マウスに移植すると、正常造血幹細胞は polyclonal な B 細胞をマウス内に再構築する(左)。一方で、CLL 患者より純化した造血幹細胞を移植すると、マウス内に mono/oligoclonal な成熟 B 細胞が出現する。これらのマウス内で出現する B-cell clone は、常に患者 CLL 細胞とは異なる clone であった(右)。即ち、CLL 患者の造血幹細胞には、異常な clonal B cell expansion が可能となる異常が既に獲得されている可能性が示唆された。

Figure 2



我々の提唱する CLL 進行モデルを示す。造血幹細胞レベルで獲得された遺伝子異常により、異常な oligoclonal な B 細胞集団が形成される (CLL の前白血病状態に相当する Monoclonal B-cell Lymphocytosis: MBL)。これらの clonal な B 細胞集団において、更なる oncogenic event が長期間の経過のなかで生じ、最終的に monoclonal な B 細胞増殖が出現し、臨床的 CLL へと進展する。