

**【目的】** 本研究では、白血病の進展における骨髄微小環境に着目し、特に固形がんの治療においては一般的な治療標的となっている腫瘍血管の解析を進めた。白血病には抗がん剤が効果を示すことから臨床では併用化学療法が行われており、完全寛解および治癒が期待できるようになっている。しかしながら、治療後の患者の多くに再発が認められ、白血病の治療においては寛解後の再発の抑制および、再発後の治療法の開発が課題となっている。白血病は「血液のがん」であるが、血液の恒常性は造血幹細胞を中心としたシステムによって維持されている。造血幹細胞は骨髄微小環境によって構築されるニッチと呼ばれる特殊な微小環境によって分化や増殖が制御されており、白血病の進展過程においてもニッチが作用している可能性が高い。ニッチの構築においては血管の重要性が示されているが、白血病の進展と骨髄血管の関連については未解明であるため解析を進めた。

**【方法】** 本研究では急性骨髄性白血病を自然発症する *Regnase-1* 遺伝子欠失マウスを用いて解析を進めた。血球細胞系特異的に *Regnase-1* を欠損するマウス (*Vav1-Cre : Regnase-1<sup>fllox/fllox</sup>*) を作製すると、AML 様の症状を呈することが明らかとなっている。この白血病を自然発症するマウスを用いて、白血病における骨髄血管の構造的および機能的な変化の解析を進めた。また、骨髄血管の異常化がどのようなメカニズムで白血病の進展に影響を与えるかを検証するため、アンジオクリンファクターと呼ばれる分子群の解析を進めた。さらに、血管異常化を誘導する分子機構の解明のため、白血病の骨髄血管内皮細胞にて活性化しているシグナルを同定し、その検証を行った。

**【結果】** マウスが白血病を発症した後に骨髄血管を組織学的に解析したところ、白血病の発症に伴って骨髄中の血管数の増加や血管構造の異常が起きており、いわゆる「腫瘍血管化」が起きていることが確認できた。特に活性化した血管内皮細胞が増加しており、血管内皮細胞に大きな特性変化が起きていることが明らかとなった。このような白血病に伴う骨髄血管の変化は、*Regnase-1* 遺伝子欠失マウスにおいて特異的に起きる現象ではなく、他の白血病モデルマウスにおいても同様に確認された。次に、白血病マウスの異常化した骨髄血管から特異的に産生される分子を探索したところ、2つの候補分子を同定した。さらに、白血病骨髄血管の異常化が BVFR によるシグナルによって誘導されていることを発見した。これらの結果から、骨髄血管の異常化が白血病の進展に伴うことが明らかとなった。

白血病を進展させる骨髄腫瘍血管

