

徳島大学大学院医歯薬学研究部 口腔生命科学分野セミナー

井上 大地 先生

大阪大学大学院 医学系研究科
がん病理学教室
教 授



■ 日時： 令和7年 **12月17日** **水** 17:00~18:30

■ 場所： 徳島大学歯学部3F 講堂

タイトル 生体モデル・検体解析・大規模スクリーニング を利用した包括的解析による造血老化・血液がん の理解と治療応用

骨髄内の造血幹細胞（HSC, hematopoietic stem cell）は絶え間なく成熟血球細胞を産生し、多様なストレス環境に晒されながら質的・量的に適応・修復する宿命を担っている。造血幹細胞は骨髄ニッチ環境のサポートを得て静止状態で維持されつつも、自己複製能と多分化能の相反する性質を保持している。加齢に伴い長期にわたる慢性炎症、活性酸素、DNAダメージ・複製など多様なストレス下での適応が求められるが、その破綻により老化した幹細胞やクローン性幹細胞の出現、骨髄球系への分化シフト（Myeloid bias）、ひいては骨髄の線維化、造血能の低下、白血病化を引き起こす。加齢に伴う機能変容は血液細胞の質的・量的変化だけでなく、特にクローナルな造血（clonal hematopoiesis of indeterminate potential, 以下CHIP と省略）は骨粗鬆症や動脈硬化病変・心疾患・固形癌・慢性肝疾患など全身組織の異常リスク因子となり、死亡率に直結することは周知の事実である（Bowman et al. Cell Stem Cell. 2018, Jaiswal et al. N Engl J Med. 2014など）。しかし、このような複雑怪奇な老化やがんの病態や治療標的を理解する上で、臨床検体解析・生体モデル構築・各種シーケンス技術を用いた解析に加えて、「考えて辿り着く」領域を超える手法が求められている。CRISPR技術を用いたスクリーニング解析などデータドリブンな手法を組み合わせることで、予想もしない発がん機構が明らかになってきた。例えば、血液がん細胞において転写後RNAレベルでスプライシング破綻により遺伝情報が歪められる現象や、未知の転写制御機構、レドックス（酸化還元）制御機構など、新たな病理に基づく治療応用が期待されている（Inoue et al. Nature 2019, Nat Genetics 2021, Nat Commun 2023）。本セミナーでは、臨床データと生体モデル解析、各種スクリーニング解析を融合させた病態理解と治療応用に向けた取り組みについて紹介する。前半では、造血老化に直結する抗酸化経路の破綻が、脂質過酸化やフェロトーシスを介して幹細胞や分化運命制御につながる機構を中心に（Aoyama et al. Blood 2025）紹介する。後半ではTP53変異やSETBP1変異を有する予後不良白血病の理解と治療戦略確立を目指した、モデル形成と治療戦略確立の試みについて（未発表データ）議論したい。

*本講演は大学院医学研究科、医科栄養学研究科、
口腔科学研究科の大学院特別講義を兼ねております。



連絡先：口腔生命科学分野 工藤保誠
yasusei@tokushima-u.ac.jp (5215)