

白血病幹細胞

中 島 秀 明

横浜市立大学大学院医学研究科 幹細胞免疫制御内科学

要 旨: 造血幹細胞 (HSC) は骨髄中に存在し, 全ての血球系列へ分化する多分化能と, 自らと同じ細胞を作り出す自己複製能を兼ね備えた細胞である. 造血系はHSCから多能性前駆細胞, 系列特異的前駆細胞を経て白血球・赤血球・巨核球などの成熟血球へ分化する階層構造をもっており, 未熟な血球細胞の腫瘍である白血病でも, 正常造血系同様の階層性が存在すると言われてきた. 実際, 白血病細胞は全てが一様に増殖するわけではなく, ほとんどの細胞は体外では自律増殖しない. また正常細胞のように, 一部の細胞のみがメチルセルロース中でコロニーを形成することができる. このことから白血病細胞にも階層性が存在し, 自己複製能を持つ白血病幹細胞 (leukemia initiating cell; LIC) がその頂点にあると考えられるようになった. LICは静止状態にあり抗癌剤感受性が低く, 治療後の再発の主な原因と考えられる. すなわちLICの正体を明らかにし, それを標的とした治療法を開発することが白血病治療成績を向上させるための鍵と考えられる.

Key words: 白血病 (leukemia), 白血病幹細胞 (leukemia initiating cell), 急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia), 腫瘍幹細胞 (cancer stem cell)

はじめに

白血球, 赤血球, 血小板といった全ての血球細胞は, 骨髄中の造血幹細胞から産生される. 造血幹細胞 (HSC) は全ての血球系列へ分化する多分化能と, 自らと同じ細胞を作り出す自己複製能を兼ね備えている. 造血系はHSCから多能性前駆細胞, 系列特異的前駆細胞 (共通骨髄系前駆細胞, リンパ系共通前駆細胞, など) を経て白血球・赤血球・巨核球などの成熟血球へ分化する階層構造をもっており, 各分化段階の細胞は表面抗原をもとにしたフローサイトメトリーによって純化・同定されてきた. このように血球細胞は, HSCを起点として各系列毎に定められた分化経路をたどり分化・増殖していくことが明らかとなっている.

急性白血病ではこのような正常の分化過程が途中でブロックされ, さらに分化異常を来した未熟な血球が制御不能な増殖能を獲得することで発症すると考えられている. 結果として白血病では未熟な異常細胞が体内で増殖するが, 一見一様に見えるこれらの細胞も, 正常造血同様の階層構造を一部保持していることが古くから指摘さ

れてきた. 例えば白血病細胞は全ての細胞が均一の増殖能を持っているわけではなく, *in vitro* の液体培養ではごく一部の細胞しか増殖しない. またメチルセルロースを用いたコロニーアッセイでは, 正常細胞のごく一部の細胞のみが白血病コロニーを形成することが報告されている. これらのことから白血病にも階層性が存在し, 自己複製能を持つ白血病幹細胞 (leukemia initiating cell; LIC) がその頂点にあると考えられるようになった (図1). このようなLICは, 細胞周期の静止状態にあり, 抗癌剤感受性が低く, 治療後の再発の主な原因と考えられている. すなわちLICの正体を明らかにしそれを標的とした治療法を開発することが, 白血病治療成績を向上させるための鍵と考えられる.

I. 白血病幹細胞の同定

白血病はLICを起点として発症するとの仮説のもと, 1990年代半ばからLIC同定を目指した研究が盛んに行われるようになった. これらの研究では正常の造血幹細胞研究と同様, 免疫不全マウスを用いた異種移植系が活躍

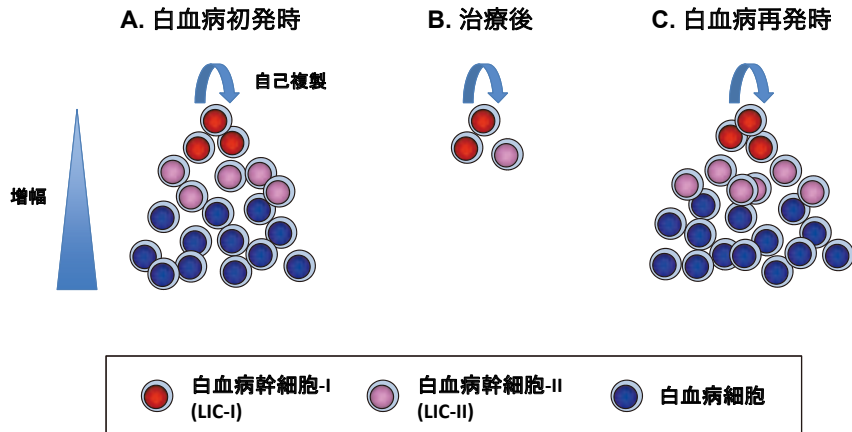


図1 白血病幹細胞仮説

白血病幹細胞 (LIC) は白血病の生成・維持に関わる根源的な細胞と考えられる。最近の研究ではLICの表現マーカーは均一ではなく、いくつかの細胞分画に様々な頻度で存在することが示されている (LIC-I, LIC-II)。またLICの中にも階層性があり、一方の分画 (LIC-I) をマウスに移植すると、細胞の生着に伴いもう一方の分画 (LIC-II) が出現すること、またその逆は観察されないこともわかってきた。白血病の発症時には、LICと自己複製能を持たない白血病細胞が混在しており (A)、化学療法後には抗癌剤抵抗性のLICが残存する (B)。再発時には残存したLICから再び様々な白血病細胞が生成される (C)。

した。

1994年Lapidotらは、ヒト白血病細胞の免疫不全マウス (SCIDマウス) への移植実験を行った¹⁾。SCIDマウスは、遺伝的にB細胞とT細胞を欠損する免疫不全マウスで、古くから異種移植に用いられてきた。これを用いて彼らはSCIDマウスに生着し白血病を発症させることができる細胞 (SCID-leukemia initiating cell; SL-IC) の存在を報告した。この研究により、限界希釈法によるSL-ICの頻度は末梢血白血病細胞の約25万個に1個で、この細胞はCD34⁺CD38⁻分画に濃縮されていることが明らかとなった。しかしながらこの実験系では白血病生着に多くの細胞数が必要であること、生着した白血病細胞は2次移植できないなどの問題があり、LICの真の証明には至らなかった。

1997年、BonnetらはSCIDマウスに代えNOD-SCIDマウスをレシピエントに用いることでこの問題を解決した²⁾。NOD-SCIDはT・B細胞の欠失に加えてNK活性・マクロファージ活性が低下しており、よりヒト組織の生着性に優れている。この系を用いたAML18症例の解析から、末梢血単核球1×10⁶個中、SL-ICは0.2~100個という稀な頻度で存在すること、Lapidotらの結果同様SL-ICはCD34⁺CD38⁻分画に存在することを示した。いずれのサンプルでもCD34⁺CD38⁻細胞は0.5~1×10⁶個で白血病を発症したのに対し、CD34⁺CD38⁺細胞は5×10⁶個移植しても生着は認められなかった。さらにこの系では白血病細胞の2次移植が可能で、生着したLICの自己複製

能が証明された。

さらに2004年Hopeらはレンチウイルスで標識した白血病細胞をNOD-SCIDマウスに移植し、生着した細胞をクローンレベルで追跡した³⁾。すると興味深いことに、SL-ICはクローン毎に移植後の生体内での動態が異なることが明らかとなった。例えば初代移植マウスの解析では、移植後4週の早期に検出されるクローンや8-12週後に初めて検出されるクローンなどがあり、生着のパターンは白血病細胞のクローンによりまちまちであった。さらに生着した細胞を別のマウスに2次移植・3次移植したところ、2次・3次移植まで検出されるクローンや1次移植のみで消失するクローンなどがあり、こちらも多様であった。これらの結果は、SL-ICには短期間のみ生着を示すshort-term SL-ICや、高い自己複製能を持ち長期にわたって生着を示すlong-term SL-ICが存在することを示しており、LICは多様でありそれ自身にも階層性があることが明らかとなった (図2)。

これら一連の研究はLICのみならず腫瘍幹細胞の存在を初めて実験的に証明した画期的な研究であると同時に、腫瘍幹細胞が階層性を持ち増殖能や自己複製能において不均一な集団であることを明確に示したものである。

II. LICの表面抗原とその不均一性

AMLのLICがCD34⁺CD38⁻分画に濃縮されていることは、その後様々なグループでも追認された。しかしなが

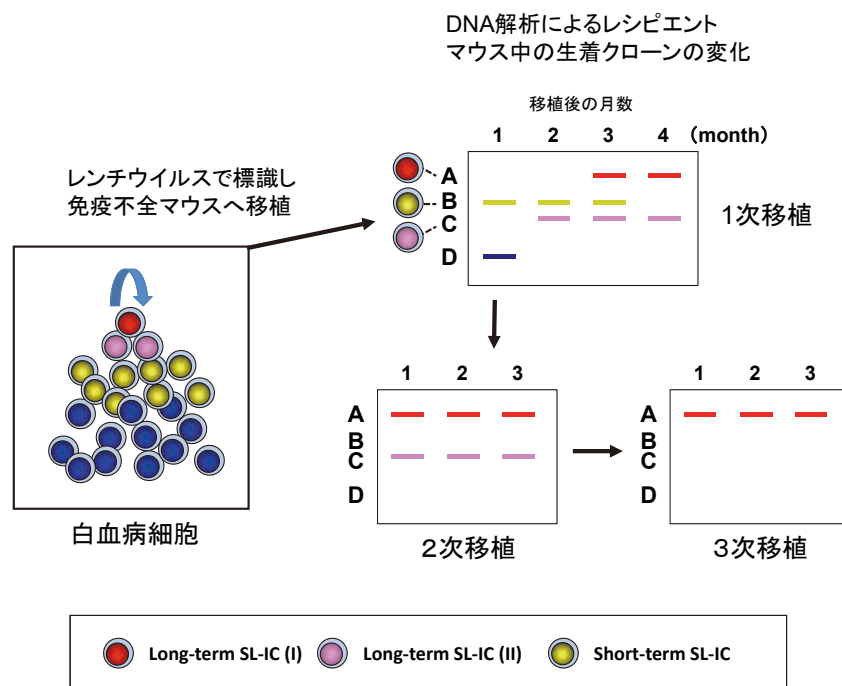


図2 白血病幹細胞の多様性

レンチウイルスで標識した白血病細胞をNOD-SCIDマウスに移植し、生着した細胞をクローンレベルで追跡したところ、2次移植以上の長期にわたって生着を示すlong-term SL-IC (I), long-term SL-IC (II) や、数ヶ月という短期間の生着しか示さないshort-term SL-ICなど、LICにも多様性が存在することが明らかとなった。このことは、LICはヘテロな細胞集団であり、生着能・長期にわたる白血病の維持能力・自己複製能において予想以上の多様性を持つことを示している。

ら、モノクローナル抗体を使った細胞分離と異種移植系を用いたLIC同定の手法には、いくつかの問題点も指摘されている。実際、最近ではCD34⁺CD38⁻以外の分画にもLICが存在することが報告されており、LICは必ずしも均一の表面抗原をもっていないことが明らかとなってきた。

2008年 Taussigらは、細胞分画に用いたモノクローナル抗体が免疫不全マウスへ移植した際のLICの生着に影響を与えるという重大な問題点を指摘した⁴⁾。彼らは臍帯血幹細胞を免疫不全マウスに移植する際、抗CD38抗体で処理すると生着率が著明に減少することを見いだした。この現象はFc部分を除いた抗CD38抗体を用いると観察されなくなるため、抗体の結合した細胞がFc受容体を介して排除される可能性が強く示唆された。そこでAML患者からCD34⁺CD38⁺細胞をソーティングし、Fc受容体による排除を避けるため骨髓内に直接移植したところ、全例で生着を認めた。このことはLICがCD34⁺CD38⁻分画だけでなくCD34⁺CD38⁺分画にも存在することを示し、LICの表現型が一様でないことを強く示唆している。

さらに2011年、SarryらはAMLのSL-ICがこれまで考えられていたCD34⁺CD38⁻分画やLineageマーカー陰性分画だけでなく、それ以外の分画にも存在することを報告し

た⁵⁾。彼らはLICの同定に使われているCD34, CD38, CD123, CD45RAやLineageマーカーの発現パターンは極めて多様性に富んでおり、症例毎に異なることを明らかにした。さらにNOD-SCIDマウスに比べてよりヒト細胞の生着性が高いNOD-SCID γ c-nullマウスを用いることにより、頻度の違いはあるもののLICはCD34陰性分画、CD38陽性分画やLineageマーカー低発現 (Lin^{dim}) 分画にも存在することを示した。

以上のことは、LICの表現型が従来考えられていたほど均一でなく多様性に富んでいることを示している。また同時にこれまでLIC研究に用いられてきたフローサイトメトリーによる細胞分取と免疫不全マウスへの異種移植系には限界があることも示しており、新たな実験系の開発が待たれるところである。

III. LICの生成メカニズムと細胞起源

急性白血病の発症には様々な遺伝子変異が関与している。Gillilandらは、遺伝子変異を2つに分類し、細胞の増殖・細胞死抑制を起こすclass I変異と、細胞分化を阻害するclass II変異の2つが白血病生成に必要であるとした (two-hit theory)^{6, 7)}。Class I変異には、Bcr-Ablや

Flt 3-ITD などのような恒常的活性化型シグナル分子の変異, class II 変異には RUNX 1-ETO, MLL 融合遺伝子, CEBPA 変異などの転写因子の変異が含まれる. しかしながら近年の次世代シーケンスにより, これらに加えてヒストン修飾・DNA メチル化に関わるエピゲノム制御因子, RNA スプライシング因子, コヒーシ複合体, がん抑制遺伝子など様々な遺伝子異常が白血病発症に関与していることが明らかになってきた. 現在これらの遺伝子異常がどのような組み合わせで, またどのような分子メカニズムで白血病を発症させるのか, 盛んに研究が行われている.

一方で, このような遺伝子変異がどのような細胞におこり LIC が生成されるのか, いわゆる LIC の細胞起源については不明な点が多い. しかしながら, 多くの研究から HSC ないしは造血前駆細胞といった未熟な細胞分画が LIC の起源となっていることが強く示唆されている. 理論的には, HSC の場合はそれ自身が自己複製能を有しているため, ここに分化阻害と細胞増殖・生存を誘導するような遺伝子変異が加われば, 容易に LIC が生成されるものと予想される. 逆に造血前駆細胞は, 自己複製能を持たない一方で活発な増殖能を有しており, これに自己複製能を付与するような遺伝子変異が加われば LIC が生成されると考えられる. このカテゴリーに属するのは, MLL 関連白血病や MOZ-TIF 2 による白血病である. MLL 関連白血病発症に関与する MLL 融合遺伝子 (MLL-AF 9, MLL-ENL など) や MOZ-TIF 2 は細胞の自己複製能を亢進させる機能を持ち, これらが骨髓系前駆細胞に生じることで AML を発症すると考えられている. 事実, これらの LIC は骨髓系前駆細胞である GMP (granulocyte-monocyte progenitor) にきわめてよく似た表面抗原をもっており, GMP がその起源とされている. さらに, 精製した GMP に MLL 融合遺伝子を導入すると白血病を発症することも報告されている. また最近 Ye らは, 骨髓系分化に必須の転写因子である C/EBP α が MLL 白血病の発症に必須であること, その原因が C/EBP α 欠損による GMP 欠失にあることを示し, サイトカインによって GMP への分化を回復させると白血病が発症することを明らかにした⁸⁾. これらのことは MLL 関連白血病においては GMP が LIC の起源となっていることを強く示唆している. しかしながら以上の知見の多くはマウスモデルによるものであり, ヒト患者検体を用いた更なる検証が必要である.

一方, 最近 Goardon らが 100 例のヒト CD34 陽性 AML 患者を解析し, それらが Lin⁻CD34⁺CD38⁻CD90⁻CD45RA⁺ 細胞が増幅しているグループ (約 86%) と, Lin⁻CD34⁺CD38⁻CD90⁻CD45RA⁻が増幅しているグループ (約 14%) の 2 つに分けられることを見いだした⁹⁾. さらに前者では, ① Lin⁻CD34⁺CD38⁻CD90⁻CD45RA⁺ 分画と ② Lin⁻CD34⁺CD38⁺CD123^{+/lo}CD110⁻CD45RA⁺ 分画の両方が

表 1 HSC とニッチの相互作用に関わる細胞表面分子・受容体・シグナル経路

| |
|--|
| Ca-sensing receptor |
| Bone morphogenic protein receptor 1 A |
| Osteopontin |
| CXCL12/ CXCR 4 interactions |
| Angiopoietin- 1/ Tie 2 interactions |
| Canonical Wnt signaling |
| Notch activation |
| MPL/ Thrombopoietin |
| c-Kit/ Stem cell factor |
| Cdc42 and Rac proteins |
| IGF- 2 (insulin-like growth factor- 2) |
| N-cadherin |
| VLA- 4 |
| VCAM- 1 |

免疫不全マウスへの移植で LIC 活性を持っており, 遺伝子発現パターンでは ①は lymphoid-primed multipotential progenitor (LMPP), ②は GMP に類似していることを明らかにした⁹⁾. 彼らが分析した AML は様々なサブタイプを含んでいるため, この研究の結果は AML 全般に当てはまる一般的な知見と考えられる.

以上のように, LIC は遺伝子発現的にも前駆細胞の形質を持っているものが多く, 未熟な前駆細胞分画がその起源であることが明らかとなってきた. ただし MLL 融合遺伝子など, 変異遺伝子によって LIC の起源が異なる可能性も十分にあり, 今後より詳細な検討が必要と考えられる.

IV. LIC の自己複製・静止状態維持機構

正常 HSC と LIC の類似性から, 正常 HSC で機能している自己複製機構が LIC でも機能している可能性が以前から指摘されてきた. 実際, 正常 HSC の自己複製において重要な Bmi-1^{10, 11)}, STAT5, Wnt/ β -catenin シグナル¹²⁾, Notch¹³⁾, PTEN¹⁴⁾, Foxo3a¹⁵⁾ などが LIC でも重要な役割を果たしていることが報告されている. 例えば Bmi-1, Wnt は正常 HSC と LIC のいずれにおいても自己複製能維持に必須の働きをしている.

一方, PTEN は正常 HSC の自己複製に重要な役割を果たす一方で, がん抑制遺伝子として白血病発症を抑制している点でユニークである. PTEN 欠損マウスでは細胞増殖とアポトーシス抑制に重要な PI-3 キナーゼ- Akt - mTOR 経路が過剰に活性化しており, これにより正常 HSC が静止状態から細胞周期に入り, 結果として HSC が枯渇する. 一方で骨髓系と T 細胞系の細胞増殖が生じ, 骨髓

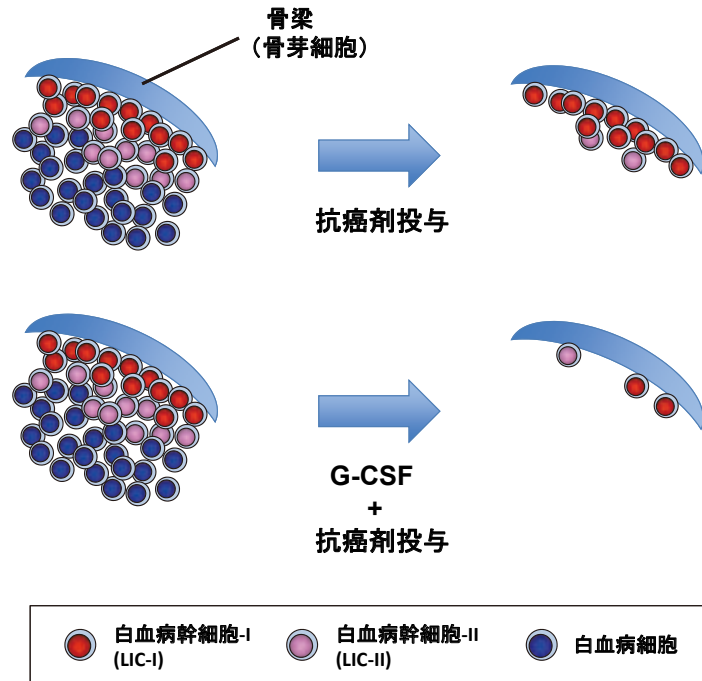


図3 白血病幹細胞のニッチと抗癌剤耐性

骨髄中のLICは骨梁表面上のニッチに存在し、静止状態にあると考えられている。このためこれらの細胞は抗癌剤に対して耐性を示し、残存したLICは再発の原因となる。G-CSFによってLICを細胞周期に動員することで、抗癌剤に対する感受性が増し治療効果が増強することが示された。

増殖性疾患が発症する。すなわち、PTENの欠失により正常HSCの自己複製が障害される一方、細胞増殖亢進の結果として骨髄増殖性腫瘍が発症するのである。このようにPTENは正常HSCとLICに対して対照的な役割を果たしていると言える。

またLICの静止状態の維持に重要な分子として、PML遺伝子が報告されている¹⁶⁾。PMLは正常HSCや慢性骨髄性白血病の幹細胞分画に発現しており、静止状態の維持に重要な役割を果たしている。さらに亜ヒ酸を使ってPML蛋白を減少させるとLICの細胞周期への動員が誘導され、抗癌剤感受性が増すことも示されている。

V. LICと骨髄微小環境

造血幹細胞は骨髄内のニッチと呼ばれる微小環境に存在している。ニッチでは細胞接着因子やサイトカインなどを介した様々なシグナルが幹細胞機能を制御しており、HSCの静止状態や自己複製能を維持している(表1)。このようなことから、LICもHSCと同様に骨髄中のニッチに存在し自己複製をおこなっているのではないかと考えられてきた。

2006年石川らは、ヒトAML細胞のCD34⁺CD38⁻分画をNOD-SCID γ c-nullマウスに移植すると、骨髄の中でも特

に骨梁表面上の骨芽細胞領域に生着し、さらに移植後数週間たち白血病細胞が骨髄中で増殖した後も、CD34⁺CD38⁻細胞は骨芽細胞領域に存在し続けることを示した(図3)¹⁷⁾。骨芽細胞領域は正常HSCが存在する場所であるため、以上の結果はLICが正常HSCとニッチを共有している可能性を示唆している。また、これら骨梁表面上のCD34⁺CD38⁻細胞は細胞周期のG₀期、すなわち静止状態にあり、細胞周期特異的抗がん剤であるAra-Cに耐性であった。これら静止状態にある細胞はG-CSFによって細胞周期に動員することが可能で、G-CSFを前投与した後にAra-Cを投与するとAra-C単独よりも治療効果が増強された¹⁸⁾。以上のことはLICが骨芽細胞領域という正常HSCと共通の骨髄微小環境に存在し、類似のメカニズムで静止状態に保たれていることを示唆している。

LICと骨髄微小環境の相互作用に関わる分子としては、CD44、VLA-4、CXCR4などの報告がある。CD44はヒアルロン酸をリガンドとする接着分子で、他にオステオポンチン、ファイブロネクチン、セレクチンなども結合する。ヒアルロン酸は骨梁表面上に濃縮されており、LICのニッチへの接着に関与すると考えられている。事実、CD44に対するモノクローナル抗体はヒトAML細胞の分化を誘導すると同時にNOD-SCIDマウスへの生着を阻害する¹⁹⁾。またVLA-4はファイブロネクチンや

表 2 白血病幹細胞特異抗原

| | |
|-------|--|
| CD123 | Interleukin- 3 receptor alpha chain |
| CD90 | Thy- 1 |
| CD47 | Integrin-associated protein |
| CD96 | T-cell activated increased late expression protein |
| CD32 | Fc fragment of IgG, low affinity IIa receptor |
| CD25 | IL- 2 receptor alpha |
| CLL-1 | C-type lectin-like molecule- 1 |
| TIM-3 | T cell immunoglobulin mucin- 3 |

VCAM-1をリガンドとする接着因子であるが、VLA-4を発現するAML細胞は化学療法に抵抗性であるとの報告がある²⁰⁾。さらにマウス白血病モデルで抗VLA-4抗体とAra-Cを同時に投与するとAra-C単独群に比べて生存期間が有意に延長することが示された。これらより、VLA-4は骨髄間質細胞上のファイブロネクチンと結合することで白血病細胞をアポトーシスから防いでいるものと考えられている。

VI. LIC 特異的抗原・それを標的とした治療

LICの純化と平行して、LIC特異的な細胞表面マーカーの探索が進められてきた。このような特異的マーカーを同定することによりLICをFACSで直接検出できるようになるのみならず、モノクローナル抗体によるLIC特異的な分子標的治療が可能となる。これまでに報告されたLIC特異的マーカーを表2にまとめた。

これらのうち一部についてはモノクローナル抗体の治療における有用性が動物モデルで示されている。2009年、JinらはCD123 (IL-3受容体受 α 鎖; IL-3R α) に対するモノクローナル抗体が白血病細胞の骨髄への生着と増殖を阻害することを示し²¹⁾、さらに白血病細胞を移植したマウスに抗IL-3R α 抗体を連続投与するとLICの頻度を減少させることを明らかにした。また、KikushigeらはCD34⁺CD38⁻白血病細胞と正常のCD34⁺CD38⁻HSCの発現プロファイルを比較することで、LIC特異的に発現する分子としてTIM-3を同定した²²⁾。TIM-3はCD4陽性細胞に発現しTh1免疫に関与する分子として知られていたが、発現解析からTIM-3は急性前骨髄球性白血病を除くほぼ全てのAMLのCD34⁺CD38⁻細胞に高発現しており、正常CD34⁺CD38⁻細胞には認められないことが明らかとなった。さらにLICはTIM-3陽性分画に濃縮されており、抗TIM-3モノクローナル抗体はヒトAML細胞の免疫不全マウスへの生着を阻害すること、AML細胞を移植したマウスの白血病細胞を劇的に減少させることを示した。

おわりに

急速に発展するLIC研究の簡単な歴史と最新の知見をまとめた。上に紹介した研究から白血病細胞には階層性がありLICが白血病発症・維持、さらには白血病再発の基盤となっていることは明らかであるが、HSCを頂点として多系列への段階的な細胞分化を伴う正常造血システムと並列に論じるのは少々無理がある。むしろ白血病細胞は表現型的にも機能的にも元来ヘテロな細胞集団であり、それらのごく一部が自己複製能をもち抗癌剤耐性で白血病状態を維持するのに重要なLICであると捉えるのが正しい理解だと思われる。今後の研究によりLICの生成・維持の分子メカニズムが一日でも早く解明され、白血病の新規治療開発につながることを期待したい。

文 献

- 1) Lapidot, T. *et al.*: A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature*, **367**: 645–648, 1994.
- 2) Bonnet, D. & Dick, J. E.: Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* **3**: 730 – 737, 1997.
- 3) Hope, K. J., Jin, L. & Dick, J. E. : Acute myeloid leukemia originates from a hierarchy of leukemic stem cell classes that differ in self-renewal capacity. *Nat Immunol*, **5**: 738 – 743, 2004.
- 4) Taussig, D. C. *et al.*: Anti-CD38 antibody-mediated clearance of human repopulating cells masks the heterogeneity of leukemia-initiating cells. *Blood*, **112**: 568–575, 2008.
- 5) Sarry, J. E. *et al.* : Human acute myelogenous leukemia stem cells are rare and heterogeneous when assayed in NOD/SCID/IL 2 R γ mac-deficient mice. *J Clin Invest*, **121**: 384–395, 2011.
- 6) Gilliland, D. G. & Griffin, J. D.: Role of FLT 3 in leukemia. *Curr Opin Hematol*, **9**: 274–281, 2002.
- 7) Gilliland, D. G. & Griffin, J. D.: The roles of FLT 3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*, **100**: 1532 – 1542, 2002.
- 8) Ye, M. *et al.*: Hematopoietic Differentiation Is Required for Initiation of Acute Myeloid Leukemia. *Cell Stem Cell*, **17**: 611–623, 2015.
- 9) Goardon, N. *et al.*: Coexistence of LMPP-like and GMP-like leukemia stem cells in acute myeloid leukemia. *Cancer Cell*, **19**: 138–152, 2011.

- 10) Lessard, J. & Sauvageau, G.: Bmi-1 determines the proliferative capacity of normal and leukaemic stem cells. *Nature*, **423**: 255 – 260, 2003.
- 11) Iwama, A. *et al.*: Enhanced self-renewal of hematopoietic stem cells mediated by the polycomb gene product Bmi-1. *Immunity*, **21**: 843 – 851, 2004.
- 12) Reya, T. & Clevers, H.: Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature*, **434**: 843 – 850, 2005.
- 13) Suzuki, T. & Chiba, S.: Notch signaling in hematopoietic stem cells. *Int J Hematol*, **82**: 285 – 294, 2005.
- 14) Zhang, J. *et al.*: PTEN maintains haematopoietic stem cells and acts in lineage choice and leukaemia prevention. *Nature*, **441**: 518 – 522, 2006.
- 15) Naka, K. *et al.*: TGF-beta-FOXO signalling maintains leukaemia-initiating cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature*, **463**: 676 – 680, 2009.
- 16) Ito, K. *et al.*: PML targeting eradicates quiescent leukaemia-initiating cells. *Nature*, **453**: 1072 – 1078, 2008.
- 17) Ishikawa, F. *et al.*: Chemotherapy-resistant human AML stem cells home to and engraft within the bone-marrow endosteal region. *Nat Biotechnol*, **25**: 1315 – 1321, 2007.
- 18) Saito, Y. *et al.*: Induction of cell cycle entry eliminates human leukemia stem cells in a mouse model of AML. *Nat Biotechnol*, **28**: 275 – 280, 2010.
- 19) Jin, L., Hope, K. J., Zhai, Q., Smadja-Joffe, F. & Dick, J. E.: Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells. *Nat Med*, **12**: 1167 – 1174, 2006.
- 20) Matsunaga, T. *et al.*: Interaction between leukemic-cell VLA-4 and stromal fibronectin is a decisive factor for minimal residual disease of acute myelogenous leukemia. *Nat Med*, **9**: 1158 – 1165, 2003.
- 21) Jin, L. *et al.*: Monoclonal antibody-mediated targeting of CD123, IL-3 receptor alpha chain, eliminates human acute myeloid leukemic stem cells. *Cell Stem Cell*, **5**: 31 – 42, 2009.
- 22) Kikushige, Y. *et al.*: TIM-3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells. *Cell Stem Cell*, **7**: 708 – 717, 2010.

Abstract

LEUKEMIA-INITIATING CELLS

Hideaki NAKAJIMA

*Department of Stem Cell and Immune Regulation,
Yokohama City University Graduate School of Medicine*

Hematopoietic stem cells (HSCs) reside in the bone marrow and are capable of generating all blood cells through their capacities for multilineage differentiation and self-renewal. Hematopoiesis is a sequential process of cell fate decision and differentiation emanating from HSCs. They undergo stepwise, hierarchical differentiation through multipotent progenitors, lineage-restricted progenitors, and immature blood cells, and eventually generate mature blood cells in all hematopoietic lineages in peripheral blood. Leukemia, a malignant tumor derived from immature hematopoietic progenitors, is thought to arise from leukemia-initiating cells (LICs) that possess self-renewal capacity similar to that of normal HSCs, and these LICs initiate and maintain the leukemic state. LICs are thought to give rise to other leukemic cells with less self-renewal potential. This is supported by the observation that most leukemic cells do not proliferate in vitro and only a fraction of leukemic cells form colonies in methylcellulose cultures. LICs are considered to be quiescent and chemo-resistant, serving as a reservoir of cells responsible for disease relapse. Identifying the precise character and behavior of LICs, as well as the molecular mechanisms for LIC initiation and maintenance, would help develop novel targeted therapies for LICs, eventually leading to better outcomes for leukemic patients.