

論文内容の要旨

申請者氏名 LOH QIUTING

骨髄造血性細胞の増殖と分化を司る転写因子 C/EBP α の不活性はヒト急性骨髄性白血病 (AML) 発症の主因の一つであり、C/EBP α を分解標的とするユビキチンリガーゼ COP1-Trib1 複合体は、AML 発症のドライバー因子となることが示されている。申請者の所属する腫瘍細胞生物学研究室では、COP1-Trib1 複合体の C/EBP α 以外の標的基質を探索し、代謝因子 Acetyl-CoA carboxylase (ACC) を新規に同定した。先行研究では、細胞内の脂肪酸合成を制御する律速酵素である ACC1 に焦点が当てられ、(1)ACC1 と Trib1 が直接結合し ACC1 は COP1-Trib1 複合体の標的基質となること、(2) Trib1 との結合領域に変異を加えた ACC1 変異体は COP1-Trib1 複合体による分解に抵抗性を示すこと、(3)ACC1 変異体の導入は COP1-Trib1 複合体による AML 発症を顕著に遅延させること、(4) ACC1 変異体を導入した AML 骨髄細胞では、細胞内活性酸素種 (ROS) レベルが上昇し、細胞の分化進行が認められ、自己複製能の顕著な低下が誘導されること、(5) ACC1 変異体は AML ドライバーである MLL-AF9 による白血病発症も遅延させること、を見出していた。しかし、その類似因子である ACC2 の機能については明らかにされていなかった。

本研究では ACC2 に焦点が当てられている。ACC2 は ACC1 と同様にアセチル CoA からマロニル CoA へと変換する酵素活性を有するが、ACC1 が細胞内の脂肪酸合成を制御するのに対し、ACC2 はミトコンドリアにおける脂肪酸酸化 (FAO) とエネルギー生産を制御する。申請者は COP1-Trib1 複合体による AML 発症系を利用して *in vitro*, *in vivo* における解析を進めた結果、(1)ACC2 と Trib1 が直接結合し ACC2 は COP1-Trib1 複合体の標的基質となること、(2) Trib1 との結合領域に変異を加えた ACC2 変異体は COP1-Trib1 複合体による分解に抵抗性を示すこと、(3)ACC2 変異体の導入は COP1-Trib1 複合体による骨髄細胞増殖促進を抑制し AML 発症を遅延させること、(4) ACC2 変異体を導入した AML 骨髄細胞では、細胞内 ROS レベルは変化せず、細胞の分化進行も認められないが、ミトコンドリアのエネルギー生産能が低下すること、を見出した。さらに、(5) AML ドライバーである MLL-AF9 による白血病発症系でも同様の結果が得られることを確認したのち、固形腫瘍に研究の範囲を拡大させ、(5)ACC2 は様々なヒト固形腫瘍での発現低下が認められること、(6) ACC2 変異体の導入はヒト膵がん細胞株 MIA PaCa-2 の腫瘍形成能を著しく低下させること、を見出した。以上のことから、ACC2 変異体は、ミトコンドリアのエネルギー生産能を低下させることで、白血病のみならず膵がんなどの固形腫瘍の腫瘍形成を抑制することが示唆された。最近、様々な種類のヒトがんの成立に、代謝環境の再構築が必須であることが注目されているが、本研究の結果はこの考え方と良く一致する。

やむを得ない事由[図書出版, 学術雑誌等への掲載, 特許・実用新案出願, 個人情報等の保護, その他 ()]により本要旨を非公表とする。

【※該当する事由に○印をすること】

論文審査結果の要旨

申請者氏名 LOH QIUTING

ヒト白血病の発症過程において代謝経路のリプログラミングが生じ、がん細胞の増殖や維持に有利に働くようになることが指摘されている。本研究は、代謝因子 Acetyl-CoA carboxylase (ACC) に着目した、白血病における脂質代謝のリプログラミングに関する研究である。ACC はアセチル CoA をマロニル CoA に変換する酵素であり、ファミリー分子として ACC1 と ACC2 が知られている。この両者は、よく似た酵素活性を有するにもかかわらず、細胞内機能はかなり異なっており、ACC1 が細胞内の脂肪酸合成を制御する律速酵素であるのに対し、ACC2 はミトコンドリアにおける脂肪酸酸化 (FAO) とエネルギー生産を制御する。この違いは細胞内局在の違いに起因し、ACC1 は細胞質に存在するが、ACC2 はミトコンドリア表面に局在するとされる。前任者の研究で、ACC1 は白血病 (AML) ドライバーであるユビキチンリガーゼ Trib1-COP1 複合体の基質であり、Trib1 と結合できない ACC1 変異体は細胞内酵素機能を維持するが COP1-Trib1 複合体による分解に抵抗性を示すとともに COP1-Trib1 複合体による AML 発症に抵抗性を示すことが示されている。興味深いことに、ACC1 変異体を導入した AML 骨髄細胞では、細胞内 ROS レベルが上昇し、細胞の分化進行が認められ、自己複製能の顕著な低下が誘導された。ACC1 の安定化による AML 発症の抑制は、より普遍的な AML ドライバーである MLL-AF9 に対しても同様の効果があり、AML に一般的な現象であることがわかる。一方、本論文では、ACC2 について調べられた。その結果、ACC2 は、ACC1 と同様に、(1) Trib1 と直接結合し、(2) COP1-Trib1 複合体の標的基質となる。さらに、(3) Trib1 と結合できない ACC2 変異体は細胞内酵素機能を維持するが COP1-Trib1 複合体による分解に抵抗性を示し、COP1-Trib1 複合体による AML 発症に抵抗性を示す。しかし、(4) ACC2 変異体を導入した AML 骨髄細胞では、細胞内 ROS レベルは変化せず、細胞の分化進行も認められないが、ミトコンドリアのエネルギー生産能が低下することから、ACC2 は ACC1 と別機能で白血病抑制に関わることが示された。さらに、(5) ACC2 は様々なヒト固形腫瘍での発現低下が認められ、(6) ACC2 の安定化は、ヒト膵がん細胞株の腫瘍形成能を著しく低下させることが示された。以上の結果から、ACC2 は ACC1 と異なった機能を持ち、種々の発がんドライバーの標的となって発現が低下しており、その安定化は白血病のみならず多くのヒト固形腫瘍の抑制に関わることが明らかとなった。よって、ACC2 の安定化は、代謝の面から細胞のがん化を抑える新規治療法となることが期待できる。

以上のように、本論文は、ACC2 の発現低下はヒトの多くのがんの代謝リプログラミングを誘導する鍵であり、この知見から新たな治療戦略が考えられるもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士 (バイオサイエンス) の学位論文として価値あるものと認めた。

やむを得ない事由 [図書出版, 学術雑誌等への掲載, 特許・実用新案出願, 個人情報等の保護, その他 ()] により本要旨を非公表とする。

【※該当する事由に○印をすること】