

論文内容の要旨

申請者氏名 伊藤 秀矩

ヒト白血病では、造血細胞骨髄球系の分化に必須である転写因子 C/EBP α の不活性化がヒト骨髄性白血病 (AML) 発症の主因の一つと考えられている。これまで、腫瘍細胞生物学研究室では、COP1-Tribbles ユビキチンリガーゼ複合体に注目し、(1)COP1 が AML で過剰発現する Trib1 と複合体を形成し、C/EBP α の分解を促進することで AML 発症の原因となること、(2)白血病関連因子 MLF1 は COP1 と Trib1 間の相互作用を阻害し、COP-Trib1 複合体による C/EBP α の分解を抑制することで AML 発症を抑えることを、マウスモデルを用いて明らかにし報告した。

本研究では、COP1-Trib1 を介した AML 発症に重要な因子 C/EBP α と同時に、独立して分解標的となる代謝因子 Acetyl-CoA carboxylase 1 (ACC1) を新規に同定した。ACC1 は、細胞内の脂肪酸合成を制御する律速酵素であり、アセチル CoA からマロニル CoA へと変換する機能を有する。そこで、本研究内において、COP1-Trib1 を介した AML の発症と ACC1 をとりまく代謝異常の相関性を分子レベルで研究した。その結果、(1)ACC1 と Trib1 が直接結合すること、(2)COP1-Trib1 を共発現させると、ACC1 のユビキチン化が促進し、ACC1 蛋白質発現レベルは顕著に抑制されること、(3)Trib1 と ACC1 間の結合領域を同定し、点変異を加えることで、COP1-Trib1 複合体からの分解作用を受けにくい ACC1 変異体を作製し、マウス骨髄細胞に導入すると、COP1-Trib1 複合体によって惹起される増殖促進効果が顕著に抑制され、細胞内の ROS レベルが上昇すること、を見出した。さらに、COP1-Trib1 と ACC1 変異体を導入した AML マウスでは、COP1-Trib1 によって誘導される AML の発症が顕著に遅延した。興味深いことに、ACC1 変異体を導入した AML マウス由来の骨髄細胞では、AML 細胞の分化進行を認めた。さらに、AML の悪性化が進行する前段階である Early phase のマウス骨髄細胞において、ACC1 変異体の導入は、AML 細胞の分化を促進し、自己複製能の顕著な低下を誘導した。このことから、ACC1 変異体は、細胞内 ROS レベルを上昇させることで、自己複製能を持つ AML 幹細胞を枯渇させ、C/EBP α とは非依存的に細胞分化を促進させることが示唆された。最近、がんの成立には、従来の (1)細胞増殖の促進、(2)分化の阻害に加え、新たに(3)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 伊藤 秀矩

ヒト白血病の研究は、がん細胞の分離の容易さから、がん研究の発展を先導してきた。転写因子 C/EBP α は造血細胞骨髄球系の分化に必須であり、C/EBP α の点突然変異は、ヒト AML の約 10% に認められ、AML の原因となる。さらに、AML1-ETO 融合タンパク質による転写抑制、活性型チロシンキナーゼ FLT3-ITD を介したリン酸化による機能抑制、アダプター蛋白質 Tribbles の内、Trib1、Trib2 を介した蛋白質分解といった上流因子群の異常による C/EBP α の不活性化例を含めると、AML 発症の主因の一つと考えられている。C/EBP α と Tribbles の関係はショウジョウバエにて発見され、Tribbles が slbo (ショウジョウバエにおける C/EBP α のホモログ) のプロテアソームを介した蛋白質分解を誘導し、卵形成における細胞遊走を制御することが報告された。哺乳類において、Tribbles は、Trib1、Trib2、Trib3 の 3 つのホモログが存在しており、共通して C 末端に E3 ユビキチンリガーゼ COP1 の結合領域を有する Pseudokinase として分類され、COP1 のアダプター蛋白質として機能する。

哺乳類において、COP1 の標的基質には、C/EBP α \cdot p53 を始めとした分化・増殖制御因子だけではなく、TORC2、FOXO1、ACC といった代謝制御因子が含まれることから、本論文では、COP1-Trib1 複合体の新規分解標的基質として代謝因子 ACC1 を見出した。COP1-Trib1 複合体からの分解作用に抵抗性を示す ACC1 変異体の導入は、AML 細胞内の ROS レベルの上昇を促し、AML 細胞の分化を誘導することで、AML の発症・悪性を抑制することがマウスモデルにて明らかになった。本論文は、細胞がん化の過程で、如何にしてがん細胞が増殖に必須となる特異的代謝機構を獲得するのかを、COP1 の発がん・エネルギー代謝両経路を繋ぐ研究から明らかにしたものであり、その結果から、ACC1 は COP1-Trib1 を介した AML 細胞特有の代謝リプログラミングを誘導するキー分子の一つであり、AML 細胞の急速な増殖に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。よって、増殖・分化の制御だけでは抑えきれない AML 細胞に対し、ACC1 蛋白質レベルの安定化は、代謝の面から細胞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、ACC1 の発現低下は AML 特有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】