

博士論文の内容を要約したもの

博士論文題目 急性骨髄性白血病の発症過程における COP1-Trib1 複合体リガーゼを介した代謝機能異常に関する解析

氏 名 伊藤 秀矩

(要約) 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。ヒト白血病の研究は、がん細胞を純粋に分離できることから、がん研究の発展を先導してきた。転写因子 C/EBPalpha は造血細胞骨髄球系の分化に必須であり、その点突然変異はヒト急性骨髄性白血病 (AML) の約 10% に認められ、AML の原因となる。さらに、その上流因子群の異常による C/EBPalpha 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。当研究室では、E3 ユビキチンリガーゼ COP1 がアダプタータンパク質 Trib1 と複合体を形成し、C/EBPalpha の蛋白質分解を誘導することで、AML 発症の原因となること、加えて、白血病関連因子 MLL1 は、COP1 と Trib1 間の相互作用を阻害し、COP-Trib1 複合体による C/EBPalpha の蛋白質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で明らかにし報告した。これらのことは、COP1 が有する多様な標的基質の分解機構の異常が細胞がん化に深く関わることを示している。さらに、本研究では、COP1-Trib1 複合体の標的分解基質として、脂肪酸合成を担う Acetyl-CoA carboxylase 1 (ACC1) を新たに同定し、COP1-Trib1 を介した細胞がん化と ACC1 をとりまく代謝異常の相関性を分子レベルで解明することに着手した。

本論文内において、COP1-Trib1 複合体は、新規分解標的基質として、代謝因子 ACC1 の蛋白質分解を誘導し、細胞内の NADPH レベルを上昇させることで、未熟な AML 細胞の急速な増殖を可能とすることを示した。さらに、COP1-Trib1 複合体からの分解作用に抵抗性を示す ACC1 点変異体の導入は、AML 細胞特異的な代謝機構を崩すことで、AML の発症・悪性を抑えることをマウスモデルにて明らかにした。さらに興味深いことに、ACC1 点変異体は、自己複製能を有する AML 幹細胞を枯渇させ、C/EBPalpha とは非依存的に細胞分化を促進させることを示した。これらのことは、COP1-Trib1 を介した AML の発症・悪性に ACC1 がとりまく代謝異常が関わることを新規に示しており、増殖・分化の制御だけでは抑えきれない“がん”に対して、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。