

難治性の白血病が発症するメカニズムの解明に成功

-新たな創薬に期待-

概要

染色体転座という遺伝子異常によって *MLL* 遺伝子が異なる遺伝子と融合すると *MLL* キメラと呼ばれる異常タンパク質が生じ、このタンパク質が働くと難治性の白血病を引き起こす。このタイプの白血病は乳児の急性リンパ性白血病の 80%を占め、強い抗がん剤を用いた治療や骨髄移植をおこなっても再発しやすい。我々は *MLL* キメラタンパク質が SL1 と呼ばれるタンパク質複合体を利用して白血病発症へと導いていることを見出した。

1. 背景

様々な要因で染色体が傷つけられると、細胞はその損傷部位を修復しようと試みる。しかし、その損傷部位の修復時にごく稀にエラーが生じ、異なる染色体同士を繋げてしまう。間違って繋がった染色体上に *MLL* 遺伝子があった場合、結果的に、*MLL* と他の遺伝子が融合した *MLL* キメラ遺伝子が形成される。*MLL* タンパク質は本来、遺伝子の発現を調節するために働いている。細胞はそれぞれ特定の遺伝子を決められた量発現するようにプログラムされている。血液において、造血幹細胞や前駆細胞といった血球を産生する細胞では *MLL* が強く働き、細胞の増殖を促す遺伝子が多く発現される。一方で白血球や赤血球といった機能細胞では *MLL* の働きは小さくなり、もはや増殖しなくなる。染色体転座によって正常 *MLL* より遺伝子発現能力が高い *MLL* キメラが生じると、まだ機能を獲得していない前駆細胞が異常に増殖を繰り返し、骨髄内を埋め尽くしてしまう (図1)。これが白血病の原因である。しかし、これまでに、*MLL* キメラタンパク質が遺伝子の発現を活性化するメカニズムはよく分かっていなかった。

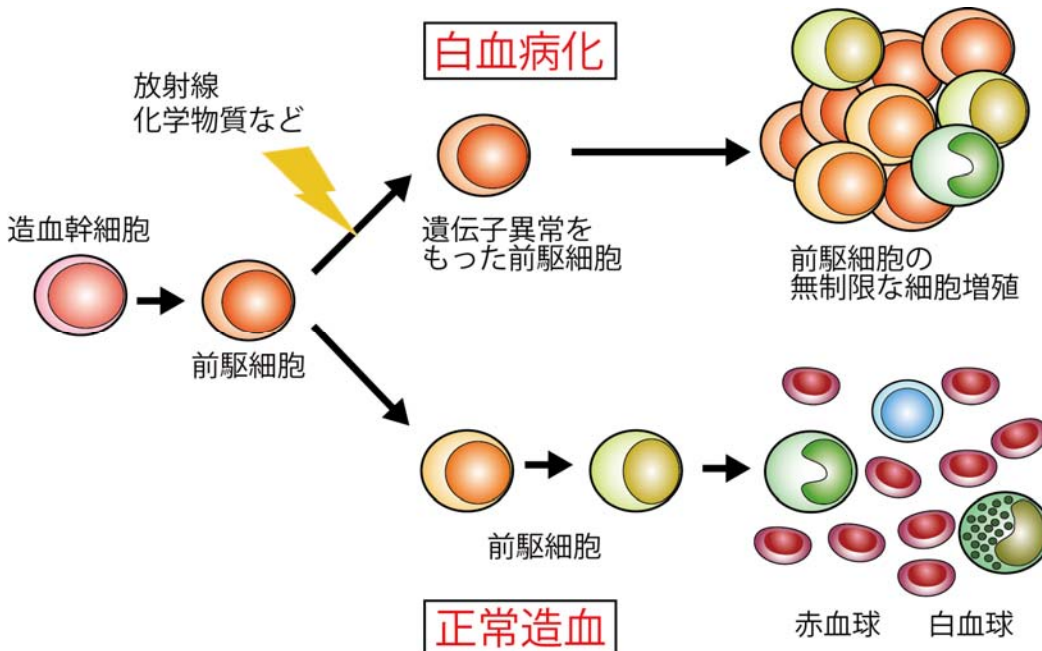


図1. 白血病発症の概念図

骨髄内に存在する造血前駆細胞は機能細胞である赤血球や白血球に分化する。しかし、放射線や化学物質などによって遺伝子が傷つけられると、細胞はその損傷部位を修復しようと試みる。稀に、遺伝子の損傷が修復できなかった細胞が生まれ、それらが無制限な増殖するようになると白血病が発症する。

2. 研究手法・成果

我々は、初めに MLL キメラタンパク質のどの部分が細胞を白血病化する機能をもっているのか明らかにするために、マウスの造血前駆細胞内に様々な MLL キメラの変異体を導入し、その活性を調べた。その結果、MLL キメラと結合する AF4 と呼ばれるタンパク質の構造の一部が白血病の発症に必須の役割を果たしていることを発見した。次に我々は、独自に開発したタンパク質精製技術を用いて、この AF4 中の白血病発症に重要な役割を果たしている部位に結合するタンパク質を探索した。その結果、我々は SL1 と呼ばれるタンパク質複合体が AF4 と結合することを発見した。これらの解析から、MLL キメラは SL1 を利用して様々な遺伝子の発現を活性化し、細胞を白血病化させることが明らかとなった (図 2)。

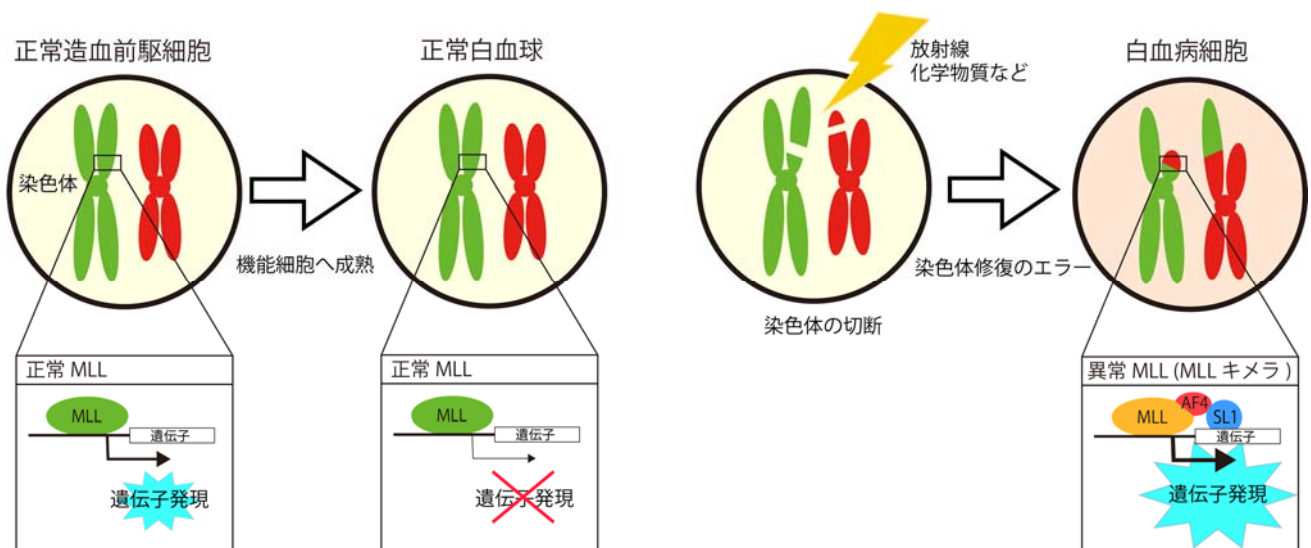


図 2. 正常 MLL と異常 MLL

赤血球・白血球の基である前駆細胞において、MLL は前駆細胞に必要な遺伝子の発現を調節している。細胞分化によって成熟した白血球では、MLL の働きは消失する。放射線や化学物質など様々な要因によって、染色体が傷つけられごく稀に染色体転座を持った異常細胞が生まれる。染色体転座が起こった場所が MLL 遺伝子であった場合、異常 MLL (MLL キメラ) が生じる。MLL キメラは正常 MLL より機能が高いため、前駆細胞に必要な遺伝子の発現を高めてしまう。その結果、前駆細胞が異常に増殖し、機能細胞である白血球への細胞分化が行われなくなる。MLL キメラは SL1 を介して遺伝子の発現を活性化する。

3. 波及効果

白血病は乳児から成人まで幅広く発症する血液のがんであり、異常 MLL 遺伝子が原因の白血病は乳児や子供に特に多く発症する。白血病の治療は近年の抗がん剤治療の発展で治療できるケースが非常に多くなってきたが、MLL キメラ遺伝子が原因の白血病は治療が難しく、強い抗がん剤を用いた治療や骨髄移植をおこなっても多くの場合再発してしまう。今回、我々が明らかにした MLL キメラによる白血病化のメカニズムを基盤にして、将来新たな白血病治療薬の開発が可能となるかもしれない。

4. 今後の予定

今後、我々はさらに異常 MLL 遺伝子による白血病化のメカニズムを詳細に解析し、「白血病のアキレス腱」と言えるような創薬標的を見出そうと考えている。

<論文タイトルと著者>

AF4 uses the SL1 components of RNAP1 machinery to initiate MLL fusion- and AEP-dependent transcription

Hiroshi Okuda, Akinori Kanai, Shinji Ito, Hirotaka Matsui, Akihiko Yokoyama

<用語解説>

染色体転座：遺伝子情報の格納庫である染色体が同時に複数箇所で分断され、その後間違った修復によって異なる染色体同士が再結合し、キメラ染色体を生じる遺伝子変異

遺伝子発現：DNA に存在する遺伝子の情報がタンパク質や機能性 RNA に変換され、細胞内における構造や機能に変換される過程

<お問い合わせ先>

京都大学大学院医学研究科

メディカルイノベーションセンター

悪性制御研究ラボ（DSKプロジェクト）*

〒606-8507京都府京都市左京区聖護院川原町53

*京都大学と大日本住友製薬株式会社による、がんの悪性制御に基づく独創的な抗がん剤、診断法および治療法の創出を目指した協働研究