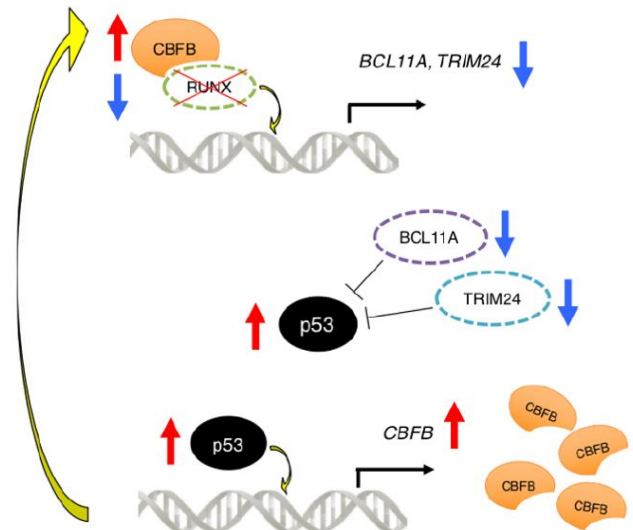


急性骨髄性白血病の抗がん剤耐性メカニズム、一部解明

概要

転写因子 Runt-related transcription factor 1 (RUNX1)は、血を作るのに必要な遺伝子を一括して制御しています。白血病の発症や進行に重要な役割も担っているため、RUNX1 抑制による白血病治療は有効な新規治療戦略であると広く認められつつあります。しかし、RUNX1 の抑制やその他現在の抗がん剤治療に対して白血病細胞がどのように耐性を獲得し治療効果が薄れていくのか、メカニズムはほとんど解明されていません。特に RUNX1 と結合するパートナータンパク質 CBFB は抵抗性獲得にどのように関わっているのかほとんど分かっていませんでした。上久保靖彦 医学研究科准教授、足立壮一 教授、森田剣 ポスドク研究員、能浦三奈 修士課程学生を中心とするグループは、杉山弘 理学研究科教授らと共に、がん抑制遺伝子 p53 (TP53) と CBFB が RUNX1-抑制を含む抗がん剤治療により順次増強されることにより、結果的に急性骨髄性白血病細胞に薬剤抵抗性が誘導されることを解明しました。

RUNX1 を抑制するとがん抑制遺伝子 p53 が活性化し白血病細胞も抑えられるというメカニズムは既に報告されています。今回の研究では、がん抑制的転写因子 p53 が、RUNX1 と結合するパートナー蛋白 CBFB の転写発現を制御する領域に直接結合して CBFB 蛋白の発現を直接増加させ、結果的に転写因子 RUNX1 を再び安定化するフィードバック機構を発見しました。このループにより RUNX1 は抑制されにくくなり、RUNX1 の抑制や他の抗がん剤による抗白血病効果を弱くしてしまいます。多数の臨床例のサンプルを用いた既存データを解析すると、治療後再発した急性骨髄性白血病患者例では治療前初発診断時よりも CBFB の発現レベルが上昇しており、p53 の発現量も同時に増えていました。白血病発症や白血病細胞の増殖維持に、RUNX1-p53-CBFB フィードバックループが重要な働きをしていることを示唆する結果です。このフィードバックループを制御できれば更に効果的な新規治療戦略が立てられると考えられます。



今回発見した耐性獲得に至るフィードバックループ

1. 背景

RUNX 因子の中には RUNX1、RUNX2 といった DNA に結合する転写因子 α ファミリーと、そのパートナー CBF β (α ファミリーのタンパク量と機能を強調する役割) の β ファミリーが存在します。CBF β の量に応じて RUNX 総蛋白量(RUNX1 + RUNX2 + RUNX3)も増減しており、正常細胞より癌細胞で高く発現していることが分かっているため、CBF β はがん治療のターゲットだと考えられます。これまでも RUNX1 を抑制することで白血病細胞が死ぬこと、細胞死(アポトーシス)はがん抑制遺伝子 p53 (TP53) によって起こることが報告されています。p53 は癌を抑制する転写因子であり、ターゲット遺伝子の発現を制御することで細胞の増殖を抑制しアポトーシスを誘導します。p53 タンパク質の変異は多彩な癌で報告されており、変異すると多くの場合でがん抑制機能が失われます。

初発、未治療の急性骨髄性白血病では p53 変異の比率は 10%に満たないのですが、複合型遺伝子変異を持つ症例や、抗がん剤治療に関連した二次性骨髄性白血病症例では p53 変異が出現することが多く、悪性化の大きな原因となっています。本研究では、CBF β の発現制御メカニズムに加え、CBF β と p53 の機能的・生理的な関連性の解明、RUNX1 抑制やその他の抗がん剤治療の効果が弱くなっていくのはなぜか、そのメカニズムの解明を目的としました。

2. 研究手法・成果

α ファミリーのタンパク質を抑制するとパートナータンパクである CBF β も減少すると考えられてきました。しかし、予後不良な白血病型 (MLL-AF4+FLT3ITD) 細胞株では、RUNX1 を消失させると p53 が安定化され活性化されることにより CBF β 発現が増強するという予想外の結果が出ています。加えて、患者さんのデータを見てみても p53 の発現に合わせて CBF β の発現も増減します。この点に着目し、p53 が CBF β 発現を直接制御していることを明らかにしました。

まず CBF β の転写を制御する領域に p53 が結合し転写活性を制御していること、p53 を消失させることにより CBF β 発現がはっきりと抑制されることを明らかにしました。更に転写因子の働きを操作し詳細メカニズムの解明を行ったところ、**【RUNX1-抑制により p53 が増強→CBF β 蛋白の転写が増強→増強された CBF β が RUNX1 蛋白を安定化し、増加】**というフィードバック機構を発見しました。また、このループで CBF β をノックダウンすると RUNX1 は再度不安定化されることも分かりました。

さらにこのフィードバック機構が白血病治療後に残った細胞、すなわち白血病治療に耐性を持つ細胞でどのように働いているか観察するため、抗がん剤それぞれに耐性を持つ白血病細胞の株を樹立しました。するとこれら細胞株ではいずれも今回発見したフィードバック機構が働いていることが分かりました。また、臨床例のデータ解析でも CBF β が多く発現しているグループは予後が悪く、このフィードバックが働き抗がん剤に耐性ができてしまっていることが示唆されます。治療戦略を立てるうえでも、p53 が変異していない場合は抗がん剤によって白血病細胞を抑えることができますが、p53 が変異してしまうと大きな効果は望めないという今回の知見は重要でしょう。

3. 波及効果、今後の予定

RUNX1 等のαファミリー因子が白血病などの癌を進行させるという報告は近年増加傾向にあり、我々が提唱している RUNX1-抑制コンセプトは、新規抗腫瘍戦略として注目されています。今回は白血病で働いているフィードバック機構を発見しましたが、この種の仕組みはその他の癌でも存在していると考えられます。RUNX1-p53-CBFB フィードバックループは潜在的な難治性白血病治療ターゲットとなりうるため、今後引き続きフィードバックループをターゲットとした研究開発を進めていきます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金「分子標的薬耐性を克服する革新的抗腫瘍 コンセプトの構築」、日本医療研究開発機構 革新的バイオ医薬品創出基盤技術開発事業「任意の遺伝子発現制御を可能にする革新的ポリアミド薬剤の開発」の支援を受けました。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Autonomous feedback loop of RUNX1-p53-CBFB in acute myeloid leukemia cells

著者 : Ken Morita, Mina Noura, Chieko Tokushige, Shintaro Maeda, Hiroki Kiyose, Gengo Kashiwazaki, Junichi Taniguchi, Toshikazu Bando, Kenichi Yoshida, Toshifumi Ozaki, Hidemasa Matsuo, Seishi Ogawa, Paul P. Liu, Tatsutoshi Nakahata, Hiroshi Sugiyama, Souichi Adachi, Yasuhiko Kamikubo

掲載誌 : *Scientific Reports*

<お問い合わせ先>

上久保靖彦 医学研究科人間健康科学系専攻准教授

TEL: 075-751-3928 E-mail: kamikubo.yasuhiko.7u@kyoto-u.ac.jp

http://www.med.kyoto-u.ac.jp/en/organization-staff/research/human_health/mt0303/