

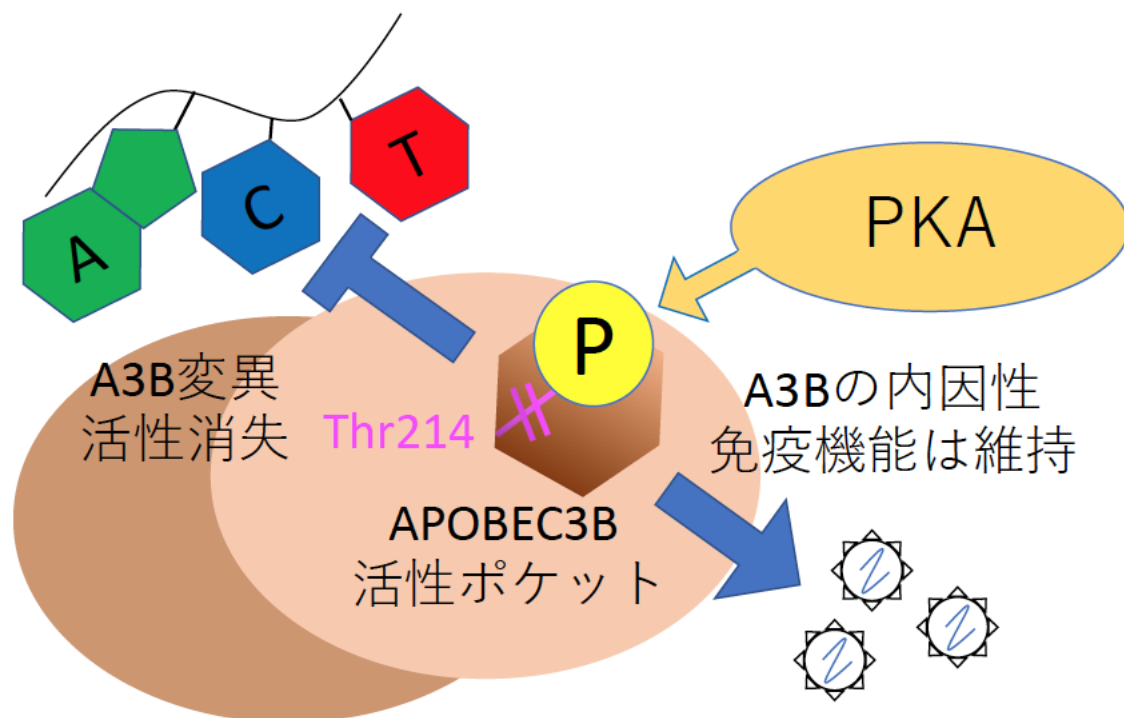
がん遺伝子変異を導入する酵素の分子スイッチを発見 —リン酸化による DNA シトシン脱アミノ化酵素の活性制御機構—

概要

高折晃史 医学研究科教授、白川康太郎 医学部附属病院血液内科助教、松本忠彦 医学研究科研究員らの研究グループは、がん遺伝子変異を導入する酵素 APOBEC3B の分子スイッチを発見しました。

がんは経過とともに蓄積する遺伝子変異によりクローン進化を引き起こし、これによって抗がん剤への治療反応性が失われ、薬剤耐性化を誘導してしまいます。先日、本研究グループは骨髄腫のクローン進化に内在性の DNA シトシン脱アミノ化酵素である APOBEC3B が関与していることを明らかにしました。APOBEC3B は変異源となり得るため、厳密に酵素活性が調整されているはずですが、現在までこの酵素活性を生理的に抑制する機構は知られていませんでした。本研究グループはプロテインキナーゼ A が APOBEC3B の 214 番目のスレオニンをリン酸化することで、その酵素活性がほとんど消失することを発見しました。一方でこのリン酸化は、APOBEC3B の有する抗レトロエレメント活性などの内因性免疫機能を依然保持していることを明らかにしました。APOBEC3B のリン酸化は『遺伝子変異を制御し、従来の抗がん剤治療への感受性を維持する』という新たなコンセプトのがん治療の一つの戦略となりうると考えています。

本研究成果は、2019 年 6 月 5 日に国際学術誌「Scientific Reports」のオンライン版に掲載されました。



1. 背景

がんは日本国民の半数が罹患すると言われる大変頻度の高い疾患です。多くのがん種で新規治療法が日々開発されているにも関わらず、現在でも多くのがんは根治することが困難です。この難治性の原因の一つが薬剤耐性化であり、がんの遺伝子に変異が蓄積することで起きるクローン進化が薬剤耐性化に大きく寄与していると考えられています。

APOBEC タンパクは DNA シトシン脱アミノ化反応を触媒し、結果としてシトシンをチミンに変換し、遺伝子変異を引き起こします。元々はウイルスの遺伝子に変異を導入することで、ウイルス感染に対する内因性免疫として機能することが知られていましたが、近年様々な報告により APOBEC タンパクが多くのがん種でクローン進化を引き起こすことが明らかになってきました。しかし APOBEC3B の分子学的性質は十分に解析されておらず、生体内で起こりうるタンパクの調節機構も明らかにされていませんでした。他の APOBEC ファミリーである、APOBEC3G はプロテインキナーゼ A(PKA)によりリン酸化されその分子学的機能が調整されていることがすでに知られていました。

2. 研究手法・成果

まず APOBEC3B と APOBEC3G の配列を比較することで APOBEC3B に 2 箇所、PKA によってリン酸化されるアミノ酸を同定しました。次に PKA が実際に APOBEC3B をリン酸化することと、リン酸化されるアミノ酸が 214 番目のスレオニン(Thr214)であることを発見しました。さらに Thr214 のリン酸化によって APOBEC3B の酵素活性が失われることを明らかにしました。その原因として、基質であるシトシンが Thr214 に付加されたリン酸基の負電荷により酵素活性部位に侵入できなくなることが、コンピューターシミュレーションの結果推定されました(国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター 横山勝主任研究官、佐藤裕徳室長との共同研究)。一方でリン酸化を受けても、元来 APOBEC3B が有している内因性免疫機能である抗レトロトランスポゾン活性、抗レトロウイルス活性は依然保持していました。

3. 波及効果、今後の予定

これまで APOBEC3B の翻訳後修飾はサルのがんウイルスタンパクによるもののみ知られていましたが、本研究はヒトのタンパク質によるリン酸化が APOBEC3B の分子スイッチとして働くことを世界に先駆けて発見したという点で大変重要な意味を持ちます。この研究結果は、PKA 活性化による APOBEC3B のリン酸化はその内因性免疫機能を損なうことなく、『遺伝子変異を制御し、従来の抗がん剤治療への感受性を維持する』という新たなコンセプトのがん治療の一つの戦略となりうることを示唆しています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は国立感染症研究所 病原体ゲノム解析センター、セルフリースサイエンス社との共同研究であり、科研費の助成を受けて行われました。

<研究者のコメント>

APOBEC3B は APOBEC3G とアミノ酸配列が酷似しているため、PKA によるリン酸化は想定していましたが、リン酸化によってほとんど活性が検出できなくなったことは大きな驚きで、重要な知見を発見することができたと思いました。APOBEC3B の生理学的特徴やその制御機構は依然未知の点が多く、今後の研究につなげていきたいと考えています。

<論文タイトルと著者>

タイトル： Protein kinase A inhibits tumor mutator APOBEC3B through phosphorylation

(プロテインキナーゼ A はがんの変異源である APOBEC3B をリン酸化することでその活性を阻害する)

著者：

Tadahiko Matsumoto¹(松本忠彦), Kotaro Shirakawa¹(白川康太郎), Masaru Yokoyama²(横山勝), Hirofumi Fukuda¹(福田寛文), Anamaria Daniela Sarca¹(アナマリア ダニエラ サルカ), Sukenao Koyabu¹(小藪助直), Hiroyuki Yamazaki¹(山崎寛章), Yasuhiro Kazuma¹(数馬安浩), Hiroyuki Matsui¹(松井宏行), Wataru Maruyama¹(丸山瓦), Kayoko Nagata¹(永田佳代子), Fumiko Tanabe³(田邊史子), Masayuki Kobayashi¹(小林正行), Keisuke Shindo¹(新堂啓祐), Ryo Morishita³(森下了), Hironori Sato²(佐藤裕徳), Akifumi Takaori-Kondo¹(高折晃史)

所属：¹京都大学大学院 医学研究科 血液・腫瘍内科学、²国立感染症研究所病原体ゲノム解析研究センター、³セルフリーサイエンス

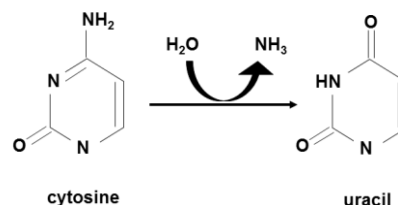
掲載誌：Scientific Reports DOI：未定

<用語解説>

クローン進化：共通の細胞より生じたがん細胞に遺伝子変異が生じてサブクローンが形成され、競合的選択に曝されることで、自然淘汰され進化すること

DNA シトシン脱アミノ化酵素：

DNA のシトシンを脱アミノ化してシトシンに変換する酵素



プロテインキナーゼ A：環状アデノシンーリン酸 (cAMP) により活性化するリン酸化酵素であり、グリコーゲン、糖、脂質の代謝の調節を含む様々な機能を持っている

内因性免疫：細胞にもともと備わった、病原体を直接認識しその複製を阻害する防御機構