

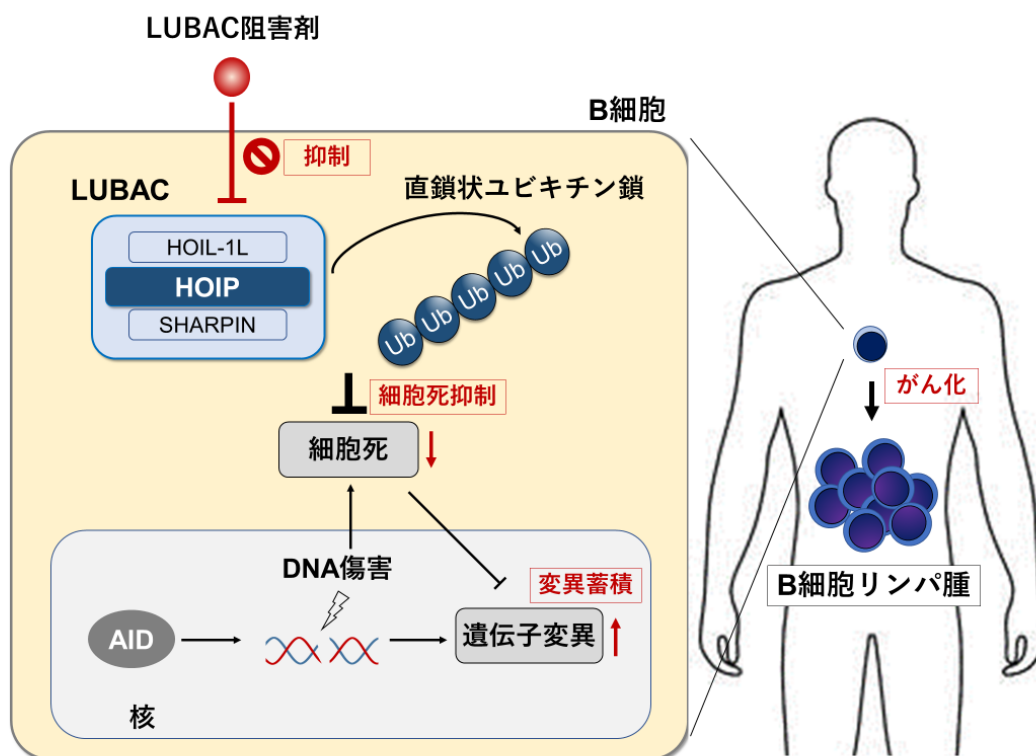
LUBAC がリンパ腫発症を促進する機序を解明

—リンパ腫における新規の治療標的を提示—

概要

頻度の高い悪性リンパ腫である活性化 B 細胞様びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (ABC-DLBCL)¹⁾は、主に抗がん剤で治療されていますが、一部の患者さんにおいては効果が不十分で新しい作用点の治療薬が望まれています。LUBAC²⁾はタンパク質の機能を修飾する直鎖状ユビキチン鎖³⁾を生成する複合体型ユビキチンリガーゼで、NF- κ B⁴⁾の活性化や細胞死 (アポトーシス⁵⁾) の抑制などに深く関わっています。LUBAC は ABC-DLBCL の病態に関わることが示唆されてきましたが、そのメカニズムは未解明でした。京都大学大学院医学研究科 城友泰 特定助教、錦織桃子 同講師、岩井一宏 同教授、高折晃史 同教授らのグループは、マウスモデルを用いた解析を行い、LUBAC の機能亢進が B 細胞において DNA 傷害により誘発される細胞死を抑制する作用によって、ゲノム変異の蓄積を誘導し、ABC-DLBCL 様のリンパ腫の発症が促進されることを明らかにしました。更に LUBAC 機能を阻害する化合物を発見し、マウスモデルにおいてリンパ腫の増殖抑制効果があることを見出しました。以上より、LUBAC の機能を抑制することがリンパ腫の新たな治療戦略になり得ることが示されました。

本研究成果は、2020 年 4 月 23 日に米国の国際学術誌「Blood」にオンライン掲載されました。



1. 背景

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は成人で最も頻度の高い悪性リンパ腫で、主に抗がん剤が治療に用いられていますが、一部の患者さんにおいては効果が十分でなく新しい作用点の治療薬が望まれています。DLBCL は遺伝子発現プロファイルの違いから活性化 B 細胞様 DLBCL (ABC-DLBCL) と胚中心 B 細胞様 DLBCL (GCB-DLBCL) に分類され、中でも ABC-DLBCL は MYD88⁶⁾ の活性化型変異などに基づく NF- κ B の活性化が病態に深く関わり、GCB-DLBCL より予後が悪いとされてきました。一方で、新規ユビキチン修飾として同定された直鎖状ユビキチン鎖は LUBAC ユビキチンリガーゼ複合体によって生成され、NF- κ B 活性化と細胞死抑制に働くことが報告されてきました。また、ABC-DLBCL の患者さんの一部に LUBAC 機能亢進をもたらす遺伝子多型が特徴的に認められることから、LUBAC 機能亢進が ABC-DLBCL の病態に関与することが報告されてきましたが、LUBAC 機能亢進がリンパ腫を発症させるメカニズムは不明でした。そこで本研究では、マウスモデルを用いて LUBAC 機能亢進がリンパ腫の発症に関わる機序の解明と、リンパ腫の新規治療の開発を目指して研究を進めました。

2. 研究手法・成果

まず、遺伝子改変マウスを用いて LUBAC の機能亢進が B 細胞に与える影響を検討しました。LUBAC 機能亢進を来す遺伝子多型を有する症例の ABC-DLBCL では MYD88 活性化変異が高頻度に認められることから、遺伝子改変により B 細胞で特異的に LUBAC の機能が亢進するマウスと MYD88 活性化変異を持つマウスを作出し解析しました。その結果、LUBAC の機能亢進は、それ単独では B 細胞リンパ腫を発症しないものの、MYD88 活性化型変異を持つマウスのリンパ腫発症を促進することを示しました。

これらのマウスから得られたリンパ腫由来のゲノム DNA を網羅的に遺伝子解析した結果、LUBAC 機能亢進を伴う MYD88 活性化型変異マウス由来のリンパ腫は、LUBAC 機能亢進を伴わないマウス由来のリンパ腫と比較して、有意に多くの体細胞遺伝子変異が蓄積しており、ヒトの DLBCL に共通する遺伝子の変異も認められました。さらに、モデルマウスに発症したリンパ腫に認められた変異遺伝子は 活性化誘導シチジンデアミナーゼ (AID) ⁷⁾ 標的遺伝子を多く含み、AID の標的配列での変異も高頻度に見られたことから、LUBAC 機能亢進による変異の蓄積には AID が関与することが示唆されました。AID は、B 細胞で産生される抗体の抗原親和性を高めるために免疫グロブリン遺伝子に生理的な変異を導入する酵素ですが、その他の遺伝子にも変異を誘導することが知られています。AID による DNA 傷害は通常細胞死を惹起しますが、LUBAC の機能亢進は DNA 傷害依存的な細胞死を抑制する作用を有していました。これらの実験結果により、LUBAC の機能亢進は AID による DNA 傷害により生じる細胞死を抑制することで遺伝子変異の蓄積した B 細胞を生じ、結果的に B 細胞リンパ腫の発症を促進することが示唆されました。

さらに LUBAC を標的としたリンパ腫治療を目指し、網羅的スクリーニングにより LUBAC 阻害剤の候補となる化合物 thiolutin(チオルチン)を見出しました。チオルチンは LUBAC 活性を選択的に抑制し、ABC-DLBCL 細胞株で LUBAC による NF- κ B 活性化を抑制し、細胞増殖を阻害しました。またチオルチンは、リンパ腫モデルマウスにおいてもリンパ腫の増殖を抑制したことから、LUBAC の阻害は B 細胞リンパ腫の良い治療標的になり得ることを示しました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究によって、LUBAC が DNA 傷害性の細胞死を抑制することにより悪性リンパ腫の発症に関わるメカニズムが明らかになり、また LUBAC がリンパ腫に対する有望な治療標的になる可能性が示されました。

LUBAC は、シスプラチンなどの DNA 傷害を主な作用機序とする既存の抗がん剤に対する薬剤耐性や、代表的ながん免疫療法である PD-1 阻害治療の耐性に関わっていることが報告されていることから、LUBAC を阻害することはリンパ腫のみならず、治療抵抗性のがんに対して広く有効な治療戦略に繋がるのではないかと期待しています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、下記機関より資金的支援を受けて実施されました。

日本学術振興会 (JSPS)・文部科学省 科学研究費補助金

日本医療研究開発機構 (AMED)

文部科学省次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム (P-DIRECT)

関連研究機関：国立がん研究センター研究所、理化学研究所生命機能科学研究センター、理化学研究所環境資源科学研究センター、産業技術総合研究所、埼玉医科大学、東京大学

<用語解説>

- 1. びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)**：成人の悪性リンパ腫で最も頻度の高い病型であり、遺伝子発現プロファイルから活性化 B 細胞様 DLBCL (ABC-DLBCL) と胚中心 B 細胞様 DLBCL (GCB-DLBCL) に分類される。従来の治療下で ABC-DLBCL は GCB-DLBCL より予後不良とされている。
- 2. LUBAC**：直鎖状ユビキチン鎖を選択的に生成するユビキチンリガーゼ複合体。リガーゼ酵素活性を有する HOIP と、酵素活性を修飾する HOIL-1L と SHARPIN から構成される。
- 3. ユビキチン**：真核生物に高度に保存された小球状タンパク質で標的タンパク質に結合することでタンパク質の機能を制御する翻訳後修飾因子である。ユビキチン分子が連鎖的に連結してポリユビキチン鎖を形成する。
- 4. 直鎖状ユビキチン**：ユビキチン N 末端メチオニン残基を介して生成されるポリユビキチン鎖で、NF- κ B や細胞死抑制をはじめとするシグナル伝達に重要な役割を持つことが知られている。
- 5. NF- κ B**：細胞内外のシグナルに対して種々の遺伝子発現を調節する転写因子。免疫反応において中心的な役割を果たすが、異常な活性化は、がんや炎症性疾患の病態にも深く関わるということが知られている。
- 6. アポトーシス**：細胞壊死とは異なり、能動的な遺伝子プログラムに制御された細胞の死。
- 7. MYD88**：Toll 様/IL-1 受容体の下流で NF- κ B 活性化を含むシグナルを伝達するアダプター蛋白である。B 細胞リンパ腫の一部では恒常的 NF- κ B 活性化をもたらす MYD88 活性型変異が見られる。
- 8. 活性化誘導シチジンデアミナーゼ (AID)**：シトシンをウラシルに変換する酵素であり、B 細胞において免疫グロブリン遺伝子のクラススイッチ組換えと体細胞突然変異という生理的な遺伝子改変反応を担う一方で、その他の遺伝子にも変異をもたらすことで B 細胞のがん化にも深く関わるということが知られる。

<研究者のコメント>

B 細胞リンパ腫の中には現在の治療では予後不良の一群が含まれ、新規治療法の開発が待たれます。本研究では、LUBAC 複合体が細胞外からのシグナルによる NF- κ B 活性化を促進するだけでなく、当初想定しなかった細胞内部で生じる DNA 傷害が誘導する細胞死を抑制することを介して B 細胞リンパ腫発症を促進していることを見出すことができました。今回の研究が B 細胞リンパ腫の病態の解明や、がんの新しい治療薬の開発につながることを期待しています。

<論文タイトルと著者>

タイトル：LUBAC accelerates B-cell lymphomagenesis by conferring B cells resistance to genotoxic stress
(LUBAC は B 細胞において DNA 傷害が誘発する細胞死を抑制することで B 細胞リンパ腫発症を促進する)

著者：Tomoyasu Jo, Momoko Nishikori, Yasunori Kogure, Hiroshi Arima, Katsuhiko Sasaki, Yoshiteru Sasaki, Tomoko Nakagawa, Fumie Iwai, Shuji Momose, Aki Shiraishi, Hiroshi Kiyonari, Noritaka Kagaya, Tetsuo Onuki, Kazuo Shin-ya, Minoru Yoshida, Keisuke Kataoka, Seishi Ogawa, Kazuhiro Iwai, and Akifumi Takaori-Kondo

掲載誌：Blood DOI : <https://doi.org/10.1182/blood.2019002654>