

# Loss of mTOR complex 1 induces developmental blockage in early T-lymphopoiesis and eradicates T-cell acute lymphoblastic leukemia cells

著者	笠田 篤郎
著者別表示	Kasada Atsuo
journal or publication title	博士論文要旨Abstractおよび要約Outline
学位授与番号	13301甲第4350号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2016-03-22
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/45632">http://hdl.handle.net/2297/45632</a>

doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1320265111>



Mammalian target of rapamycin (mTOR) は進化的によく保存されたセリン/スレオニンキナーゼであり、成長因子、栄養環境、エネルギー代謝などの細胞内外の環境因子を感知し応答することにより、細胞の成長や代謝の制御において中心的な役割を果たしている。mTOR キナーゼは、2 種類の複合体を形成しており、それぞれ mTOR 複合体 1 (mTORC1) および mTORC2 と呼ばれ、異なる基質をリン酸化する。近年の研究により、mTOR の活性調節は、器官形成や腫瘍化など様々な高次機能の制御に関与していることが明らかとなりつつあるが、両複合体の機能的特異性についての解析は進んでいない。本研究では、遺伝子改変マウスを用いて T 細胞分化および白血病発症における mTOR の機能解析を行った。

mTORC1 に必須な構成分子である Raptor のコンディショナルノックアウトを用いて解析した結果、本分子が T 前駆細胞の初期分化において必須の役割を果たしていることが明らかとなった。成体マウスにおいて、Raptor を欠失させると初期 T 前駆細胞において細胞周期の異常を伴う分化異常が生じることを観察した。Raptor 欠損 T 前駆細胞では、Cyclin D2/D3-CDK6 複合体の不安定性を認め、これが分化異常の原因であると考えられた。一方、mTORC2 の構成分子である Rictor の欠失では、T 細胞分化異常は認めるものの、Raptor 欠損とは別の分化段階の異常を示したことから、mTORC1 と mTORC2 は異なる機序を介して T 細胞分化を制御していることが明らかとなった。続いて、がん遺伝子 Kras の活性化変異誘導による白血病モデルにおいて、Raptor の機能解析を行った。本モデルでは、Kras の活性化により骨髄増殖性疾患と T 細胞性急性リンパ芽球性白血病を発症するが、Raptor の欠失によって、主に T 細胞性リンパ芽球性白血病の発症が抑制された。また、T 前駆細胞と同様に顕著な細胞周期の停止も認められた。対照的に、Raptor の欠失によって、骨髄球系前駆細胞では細胞周期の阻害は観察されず、骨髄増殖性疾患の発症も抑制されなかった。T 細胞性リンパ芽球性白血病マウスモデルに対して、mTORC1 阻害剤である Rapamycin を投与したところ、一定の腫瘍抑制効果を示し、マウスの生存率は延長したが、最終的には、Rapamycin 非感受性の白血病細胞が増殖し、全ての個体の死亡を認めた。対照的に、Raptor 遺伝子を欠失させた場合には、ほぼ完全に白血病細胞が根絶された。Rapamycin は、不完全に mTORC1 を抑制することが知られており、より強く mTORC1 を抑制することが T 細胞性リンパ芽球性白血病を根治すると考えられた。

結論として、本研究により、mTORC1 の T 細胞特異的細胞周期制御機構の存在が明らかとなった。今後、さらに研究を進めることにより、新たながん治療法の開発に寄与できると考えられる。