

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

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-12-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/46119

【総説】

第13回 高安賞優秀論文賞受賞

論文 「Loss of mTOR complex 1 induces developmental blockage in early T-lymphopoiesis and eradicates T-cell acute lymphoblastic leukemia cells.」
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 111(10): 3805-10 2014年3月掲載

「mTOR複合体1の喪失は、Tリンパ球初期分化の停止を誘導するとともに、T細胞性急性リンパ芽球性白血病細胞の根絶に寄与する」

笠田 篤郎 (かさだ あつお)

背景

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。

結果と考察

mTORC1のT細胞分化における生理的な役割について解析するために、mTOR阻害剤であるRapamycinの投与、またはmTORC1の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マウスを用いた解析を行った。成体マウスにおいて、Rapamycinの投与やRaptorの欠失により胸腺の著明な委縮を認めた(図1A)。Flow cytometerを用いた解析で、胸腺細胞においてCD4/CD8 double-negative (DN) 2 (CD44⁺CD25⁺) cellsとDN3 (CD44⁻CD25⁺) cellsが減少しており、初期T前駆細胞において分化異常が生じることを観察した(図1B)。次にmTORC1不活化による初期T前駆細胞における分化異常のメカニズムについて解析を行ったところ、細胞周期解析において、Raptor欠失T前駆細胞では、S/G2/M期の細胞が減少していることを認め(図2A)、細胞周期の異常を伴う分化異常が生じることが明らかとなった。以上より、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。

正常なT前駆細胞やT細胞性リンパ芽球性白血病細胞に於いてCyclin D3-CDK6複合体はその細胞周期に必須であることが知られている。ウエスタンブロット法にてマウス胸腺細胞の細胞周期関連タンパク質の発現を比較したところ、Raptorを欠失したDN3分画ではCyclin D2, Cyclin D3, CDK6の発現が抑制されていることを観察した(図2B)。一方でmRNAレベルではこれらの遺伝子発現に変化がないことを認めており、mTORC1はこれらの分子を転写後調節している可能性が考えられた。Cyclin D3はユビキチンを介したタンパク分解によって制御されることが知られていることから、*in vitro*の系でタンパク分解酵素阻害剤であるMG132を用いて解析を行ったところ、mTORC1不活化によるCyclin D2, Cyclin D3, CDK6の発現抑制は認めなかった(図2C)。以上より、Raptor欠損T前駆細胞では、Cyclin D2/D3-CDK6複合体の不安定性が起これり、これが分化異常の原因であると考えられた。

図1A

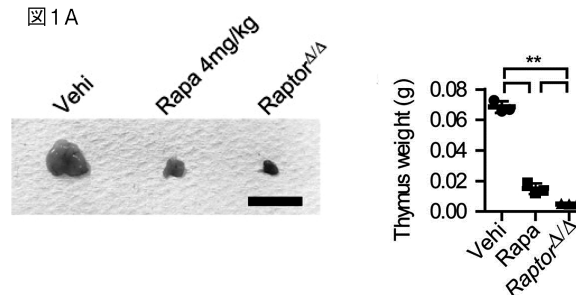
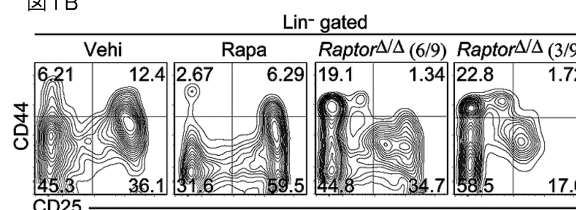
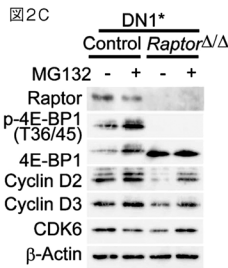
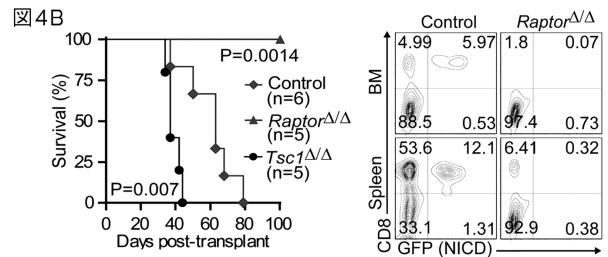
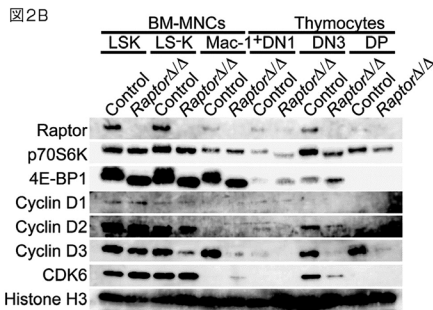
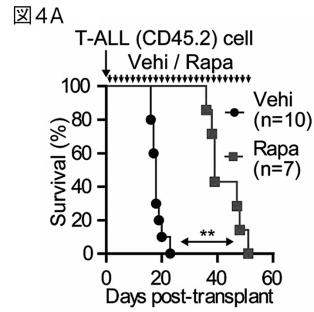
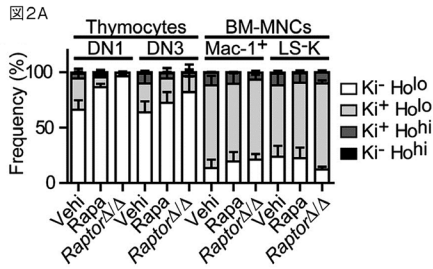
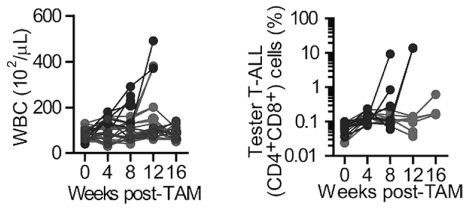
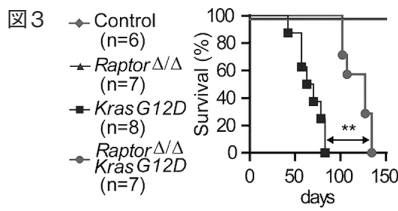


図1B





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られるものの、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を作製し、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(図3)。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。以上より、mTORC1の欠失による細胞周期への影響は細胞系列によって異なり、RaptorはT細胞の癌化においても重要な役割を果たすことが明らかとなった。

T細胞性リンパ芽球性白血病マウスモデルに対して、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(図4A)。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(図4B)。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

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。



Profile

2006年3月 琉球大学医学部医学科卒業
2016年3月 金沢大学大学院医学系研究科がん幹細胞学修了