

血液がんのがん化シグナルの発生場所を特定  
～骨髄増殖性腫瘍の治療薬開発への手がかり～

順天堂大学血液内科学の小松則夫 教授、輸血・幹細胞制御学の荒木真理人 先任准教授らの研究グループは、骨髄増殖性腫瘍患者から見出された変異型 CARL タンパク質を詳しく調べた結果、血液細胞においてがん化シグナルが発生する場所とその発生メカニズムを明らかにしました。骨髄増殖性腫瘍には、これまで根本的な治療薬がなかったが、本成果により、細胞表面のタンパク質が「細胞のがん化」をひき起こす本体であることを解明したことで、今後、このタンパク質を標的にした効果的な新規治療薬開発の可能性を示しました。本研究は、英国科学雑誌ネイチャー系列誌の「Leukemia」誌のオンライン版（2019年8月28日付）で公開されました。



記者発表会で説明をする小松教授（右）と荒木先任准教授

研究グループはまず、変異型 CARL タンパク質が、細胞外や細胞表面へタンパク質を輸送するタンパク質分泌経路のひとつであるゴルジ体に蓄積していることを見出しました。そこで、変異型 CARL タンパク質がタンパク質分泌経路へと移行することとがん化シグナルの発生の関係を調べました。その結果、変異型 CARL タンパク質がタンパク質分泌経路を通ることが、MPL との結合や、がん化シグナルの発生に必要であることがわかりました。

また、タンパク質分泌経路を通る際に生じる MPL の成熟プロセスにおいて、MPL が未成熟な状態のときに変異型 CALR タンパク質が結合することが、がん化シグナルの発生に不可欠であることを明らかにしました (図 1 ①)。さらに、変異型 CALR タンパク質と MPL は、タンパク質分泌経路の終着点である細胞表面上でも結合していることがわかりました。つまり、変異型 CALR タンパク質は、MPL が未成熟な状態にあるタンパク質分泌経路の初期の段階に結合し、結合した状態で細胞表面に運ばれていることを明らかにしました (図 1 ②)。

**変異型CALRタンパク質やMPL活性化メカニズムを標的とした治療戦略**

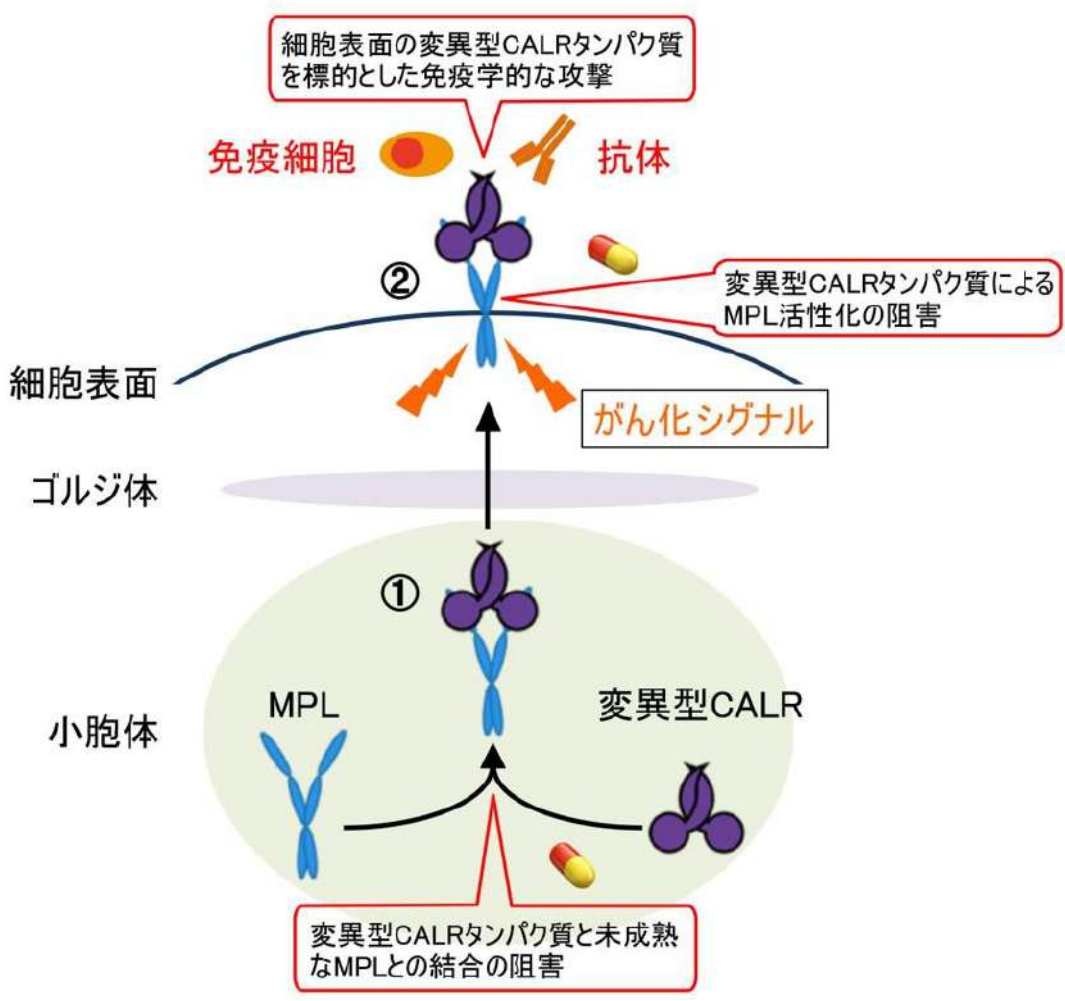


図 1：本研究で明らかにした変異型 CALR タンパク質によるがん化メカニズムと発生場所、およびそれを標的とする治療戦略の可能性

次に、変異型 CALR タンパク質による MPL の活性化、つまりがん化シグナルの発生が、細胞内のどこで生じているのかを調べました。変異型 CALR タンパク質の発現している細

胞の表面から MPL を取り除いたところ、がん化シグナルが急速に弱まりました。これによって、変異型 CALR タンパク質によるがん化シグナルが細胞表面から出ていることが明らかになりました。

以上の結果は、1) 変異型 CALR タンパク質による未成熟な MPL との結合の阻害、2) 細胞表面における変異型 CALR タンパク質による MPL の活性化の阻害、3) 細胞表面に存在する変異型 CALR タンパク質を標的とした免疫学的な攻撃、という治療戦略により、変異 CALR 遺伝子により発症した骨髄増殖性腫瘍を治療できる可能性を示しました (図 1 赤枠)。

これまでは、CALR 変異遺伝子を持つ MPN 症例では、変異した CALR タンパク質が受容体の異常な活性化を引き起こし、細胞をがん化することで、MPN を発症させることを明らかにしてきました。今回の研究では、変異 CALR タンパク質が細胞内で未成熟な受容体と結合し、細胞表面まで移動してからがん化シグナルを発することを明らかにしました。これによって、がん化シグナルを発するまでの過程を阻害、あるいは、細胞表面に出た変異タンパク質を標的とした抗体や免疫細胞によるがん細胞への攻撃、によってがん細胞の増殖を抑制あるいは排除することで、MPN を治療できる可能性を示しました。

日文新聞发布全文 <https://www.juntendo.ac.jp/news/20190905-01.html>

文: JST 客观日本编辑部翻译整理