

報道関係各位

2024年10月7日  
東京医科大学

## 白血病における蛋白質分解の重要性を解明 ～がん抑制遺伝子の分解をもたらす悪性化の意義と対策～

### 【概要】

東京医科大学（学長：宮澤啓介／東京都新宿区）医学総合研究所未来医療研究センター実験病理学部門の角南義孝講師（特任）と中村卓郎特任教授らが、急性骨髄性白血病（AML）の原因遺伝子 TRIB1 によるがん抑制遺伝子 C/EBP $\alpha$  を分解する仕組みを、ノックアウトマウスを用いた詳細な解析により明らかにしました。

TRIB1 は偽キナーゼ蛋白質<sup>\*1</sup> をコードし、パートナーである E3 ユビキチンリガーゼ<sup>\*2</sup> の COP1 とともに C/EBP $\alpha$  蛋白質<sup>\*3</sup> を分解することが従来の研究で知られていました。研究チームは、今回の研究で新たに作製した COP1 ノックアウト（KO）マウスを使って、TRIB1 を発現する AML 細胞で COP1 を KO すると C/EBP $\alpha$  蛋白質の急速な増加が生じて AML 細胞の増殖停止と分化が誘導されて、マウスに移植した白血病の発症が顕著に抑えられることを見出しました。C/EBP $\alpha$  蛋白質の急速な増加は C/EBP $\alpha$  遺伝子の mRNA の高い発現を背景としていて、TRIB1 と COP1 による蛋白質レベルでの制御から来るフィードバック機構に基づくものであることがわかりました。今回の研究で、ヒトの AML で TRIB1 と C/EBP $\alpha$  遺伝子がともに高発現する症例は、COP1 抑制に対する脆弱性が生じることから、TRIB1/COP1 を標的とする治療法が有望であることが明らかになり、今後の研究開発に弾みがつくものと期待されます。

この研究成果は、2024年10月4日、Leukemia 誌に掲載されました。

### 【本研究のポイント】

- TRIB1 の過剰発現でがん化したマウス AML 細胞で COP1 を KO すると急速に増殖が停止し、好中球分化が誘導された。この時 C/EBP $\alpha$  蛋白質の迅速な増加が観察されたが、TRIB1 を発現しない AML 細胞では、COP1 を KO しても C/EBP $\alpha$  蛋白質は増加せず増殖停止も認められなかった。
- 元々 TRIB1 を発現しない AML 細胞でも、後から TRIB1 を導入すると COP1 KO により増殖停止と C/EBP $\alpha$  蛋白質の増加が生じた。
- C/EBP $\alpha$  蛋白質の迅速な増加は CEBP $\alpha$  遺伝子の mRNA 発現亢進に基づき、TRIB1 による C/EBP $\alpha$  蛋白質レベルの低下によるフィードバック機構が原因と考えられた。

- TRIB1 蛋白質は C/EBP $\alpha$ 蛋白質の分解を誘導するだけでなく、自身も COP1 によって分解されていた。
- ヒト AML の中で TRIB1 と CEBPA の mRNA 高発現が相関する細胞株では、COP1 KO によってマウス AML と同様の増殖抑制効果が示された。
- NPM1 変異<sup>\*4</sup>を有する AML 症例には TRIB1 と CEBPA の mRNA 高発現グループが存在し、今後 TRIB1/COP1 経路を標的とした治療法の対象として有望視される。

### 【研究の背景】

ゲノム解析技術の進歩により、白血病を含むがんの遺伝子レベルでの異常の多くは同定され意義も解明されてきています。一方、がん遺伝子やがん抑制遺伝子が蛋白質レベルでどのような制御を受けているかは不明な点が多く存在します。C/EBP $\alpha$ は AML のがん抑制遺伝子として重要性が早くから着目され、遺伝子変異により失活している症例も認められます。しかしながら、大部分の AML では C/EBP $\alpha$ は遺伝子レベルでは正常であるため、蛋白質レベルでの制御機構の解明が待たれていました。

研究チームは、マウス AML で HOXA9 の協調遺伝子として TRIB1 を同定し、AML 発症に重要な機能として C/EBP $\alpha$ を COP1 にリクルートして分解することと、MEK/ERK の機能亢進であることを明らかにしていました。TRIB1/COP1 は生物の進化の過程で古くから保存されているシグナル系ですが、この系をがん細胞がどのように利用しているのか未解明な部分が多く、AML の治療における有用性も不明でした。

### 【本研究で得られた結果・知見】

AML には TRIB1/COP1 に依存して増殖するグループが存在することがわかりました。このような症例群は、TRIB1 と CEBPA の mRNA 発現の高い特徴があり、TRIB1/COP1 系の遮断により C/EBP $\alpha$ 蛋白質の急速な増加がもたらされて白血病細胞は死滅します(図 1)。研究チームは現在 TRIB1/COP1 系を標的とする治療薬の開発を推進していますが、開発が進展したあかつきには TRIB1/CEBPA をバイオマーカーとする AML 症例を選別して有効な治療を確立することが期待できます。特に、正常核型 AML に多い NPM1 変異症例の中には対象候補となる症例が集積していることも今回の研究で明らかになりました。

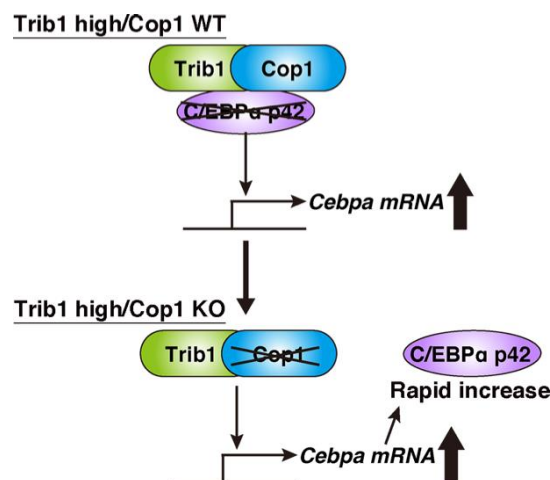


図 1. TRIB1/COP1 による C/EBP $\alpha$ の抑制機構

TRIB1 が活性化すると C/EBP $\alpha$ 蛋白質は破壊され同時に mRNA の発現亢進が生じる(上)。この状態で COP1 が消失すると C/EBP $\alpha$ 蛋白質の急速な増加が生じて AML の増殖が停止する。

転写レベルでの遺伝子発現と蛋白質量の大きな乖離が観察されたことも、本研究で得られた特筆すべき知見です。mRNA と蛋白質の量は通常正の相関を示していますが、TRIB1 関連 AML では C/EBP $\alpha$  の mRNA と蛋白質は逆相関を示すことがわかりました。また、TRIB1 蛋白質は遺伝子の活性化が生じても検出が困難で、その原因は不明でした。従来の研究では、TRIB1 の役割は C/EBP $\alpha$  を COP1 にリクルートして分解することだけが提唱されていましたが、本研究により TRIB1 自身も大部分が COP1 によるユビキチン化で分解されていることが明らかになりました (図 2)。

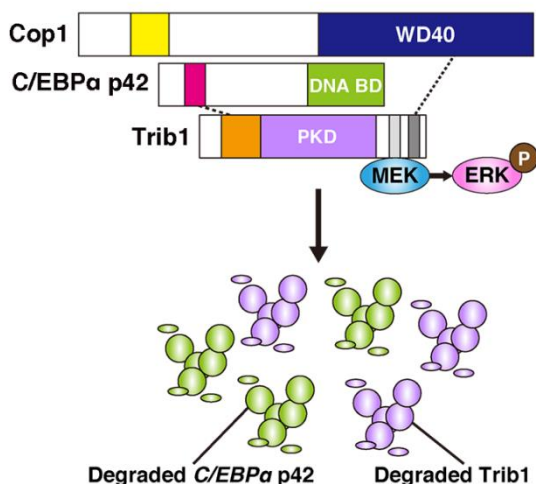


図 2. COP1 による C/EBP $\alpha$  と TRIB1 の分解様式

### 【今後の研究展開および波及効果】

AML の治療成績は近年目覚ましく向上していますが、難治性の症例は依然として存在し新しい治療薬の導入が待たれています。HOXA9 を発現する AML は悪性度が高く、この中には TRIB1 が活性化しているグループが存在します。今回の研究は、このようなサブグループの分子病態に脚光を当てるとともに、TRIB1/COP1/C/EBP $\alpha$  の経路の重要性を明らかにしたものです。研究チームが進めている TRIB1/COP1 を狙った創薬も、対象となる症例の絞り込みが重要であり、その意味でも今回の研究成果は今後の AML の治療開発上重要な知見を提示したものと考えられます。TRIB ファミリーと COP1 の相互作用は AML 以外でも固形がん・代謝異常・免疫異常にも関わっていて、今後これらの疾患の分子病態の解明にも資するものと期待されます。

### 【用語の解説】

#### 偽キナーゼ蛋白質\*1

偽キナーゼ (pseudokinase) 蛋白質はキナーゼ蛋白質の骨格を有するにも関わらず、アミノ酸の欠失や変異によりリン酸化を触媒する酵素活性を失った分子で、哺乳動物では 60 種余りが知られている。個々の偽キナーゼは、活性型キナーゼに結合して干渉作用を示すもの、蛋白質結合におけるアダプターとして機能するもの、RNA 修飾を制御するものなど多様な機能を有し、がん・代謝疾患・免疫疾患・神経疾患など多くの疾患に関わっている。

#### E3 ユビキチンリガー\*2

ユビキチンプロテアソーム系は蛋白質の分解を促進するが、E3 ユビキチンリガーゼは標的

とする蛋白質に特異的に結合してユビキチン化を進める。ユビキチン化された蛋白質は 26S プロテアソームに認識され分解される。E3 リガーゼは蛋白質の半減期や総量を決定する翻訳後修飾の 1 つとして生命現象に不可欠な分子であり、600 種類以上が知られている。

#### C/EBP $\alpha$ 蛋白質<sup>\*3</sup>

C/EBP $\alpha$ は C/EBP ファミリーに所属する転写因子。遺伝子名は CEBPA で、CEBPA mRNA から p42 と p30 の 2 つのアイソフォームが翻訳される。この内、p42 は骨髄顆粒球の分化を促進し幼若な前駆細胞の増殖を抑えるため、CEBPA は AML のがん抑制遺伝子として重要である。TRIB1/COP1 は p42 だけを特異的に分解するためがん化のシグナルを亢進させる。

#### NPM1 変異<sup>\*4</sup>

ヒト AML は、しばしば染色体の構造異常を伴い融合遺伝子が形成される。融合遺伝子は悪性度を決定する予後因子として重要だが、60%以上は異常を伴わない正常核型 AML である。この内の半数程度、全体の 30%はヌクレオフォスミン遺伝子 NPM1 の変異を有している。NPM1 の変異が生じると転写因子 HOXA9 の発現亢進が生じる。NPM1 変異を有する AML はヘテロな集団で他の遺伝子変異との組み合わせにより予後不良になることも少なくないので、より詳細な層別化が必要である。

#### **【論文情報】**

タイトル：Rapid increase of C/EBP $\alpha$  p42 induces growth arrest of acute myeloid leukemia (AML) cells by *Cop1* deletion in *Trib1*-expressing AML

著者：角南義孝、芳野聖子、山崎ゆかり、岩元貴、中村卓郎\* (\*：責任著者)

掲載誌名：Leukemia

DOI : <https://doi.org/10.1038/s41375-024-02430-4>

#### **【主な競争的研究資金】**

文部科学省 科学研究費 基盤研究(A) 19H01035 (中村卓郎)、基盤研究(C) 22K08492 (角南義孝)、学術研究支援基盤形成 22H04922 (先端モデル動物支援事業、AdAMS)

#### **【医学総合研究所 未来医療研究センター 実験病理学部門ホームページ】**

<https://tmu-ims.com/sosiki/mirairyou/>

#### **○研究内容に関するお問い合わせ先**

東京医科大学 医学総合研究所 未来医療研究センター 実験病理学部門

特任教授 中村卓郎

TEL : 03-3351-6141 (代表)

E-mail : [takuron@tokyo-med.ac.jp](mailto:takuron@tokyo-med.ac.jp)

#### **○取材に関するお問い合わせ先**

学校法人東京医科大学 企画部 広報・社会連携推進室

TEL : 03-3351-6141 (代表)

E-mail : [d-koho@tokyo-med.ac.jp](mailto:d-koho@tokyo-med.ac.jp)

大学 HP : <https://www.tokyo-med.ac.jp/>