

医療・健康

骨髄増殖性腫瘍の発症メカニズムを解明 ～分子標的治療薬の開発への足がかりに～

概要

順天堂大学大学院医学研究科・血液内科の小松則夫教授、輸血・幹細胞制御学の荒木真理人准教授らの研究グループは、骨髄増殖性腫瘍*1患者において見出されたCALR *2遺伝子変異による、造血細胞腫瘍化の分子メカニズムを明らかにしました。これにより、これまで根本的な薬物治療法がなかった骨髄増殖性腫瘍に対して、効果的な治療薬の開発が見込まれます。本研究は、アメリカ血液学会誌「*Blood*」のオンライン版(日本時間:1月28日)で公開されました。

本研究成果のポイント

- ・ CALR遺伝子変異によりサイトカイン受容体が活性化されることで、細胞が腫瘍化することを発見
- ・ 変異CALR蛋白質のサイトカイン受容体結合メカニズムを解明
- ・ 変異蛋白質と受容体の結合を阻害する薬剤の開発により骨髄増殖性腫瘍を治療できる可能性を提示

背景

一年間に国内で約1400人が新規に発症するフィラデルフィア染色体陰性骨髄増殖性腫瘍(以下、骨髄増殖性腫瘍)は、多分化能を有する血液幹細胞における体細胞変異によって引き起こされる造血器腫瘍です。ほとんどの骨髄増殖性腫瘍症例において、サイトカインシグナル伝達に関わるJAK2やMPL*3遺伝子、あるいは分子シャペロンであるCALR遺伝子のいずれかに、遺伝子変異が見いだされます。これまでに、JAK2やMPL遺伝子の変異が、サイトカイン受容体を恒常的に活性化することが解明されたことから、本疾患に対する治療薬としてJAK2阻害剤*4が開発され、患者さんの治療に効果をあげつつあります。しかしながら、最近見つかったCALR遺伝子変異については、どのような分子メカニズムで骨髄増殖性腫瘍が引き起こされるか不明であったため、発症原因を標的とした有効な治療ができていませんでした。そこで、私たち研究グループは、CALR遺伝子変異がどのようにして骨髄増殖性腫瘍を引き起こすのかを調べました。

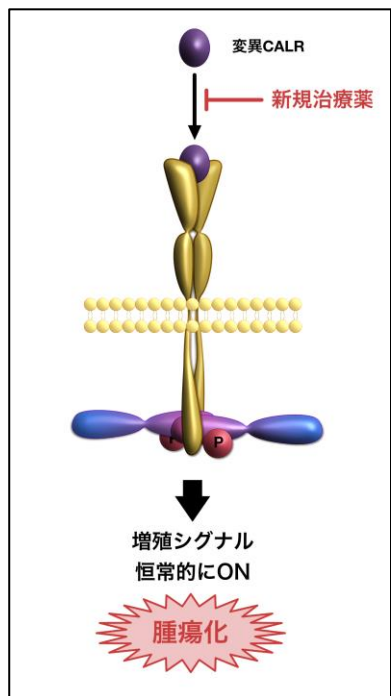
内容

まず、私たちの研究グループは、CALR遺伝子変異が、骨髄増殖性腫瘍の中でも、血小板増加の見られる疾患群に集中していることから、血小板産生に関わる巨核球細胞に異常があると考えました。そこで、巨核球細胞の分化や増殖に必須なトロンボポエチン(TPO)^{*5}とその受容体であるMPLに着目して、研究を進めました。その結果、変異型CALR蛋白質がMPLと結合して、TPO非存在下においてもMPLを活性化することを発見しました(図1)。このことから、CALR遺伝子に変異のある骨髄増殖性腫瘍症例では、通常、TPO存在下において活性化をうけるTPO受容体が、変異CALR蛋白質により異常な活性化を受けることにより、細胞が腫瘍化することがわかりました。さらに、変異型CALR蛋白質のMPLとの結合は、変異型蛋白質に特徴的な構造により生み出されていることを明らかにしました(図2)。本研究により、CALR変異を有する骨髄増殖性腫瘍の発症の分子メカニズムが初めて明らかとなりました。

今後の展開

骨髄増殖性腫瘍の予後は一般に良好ですが、生涯、加療を続ける必要がある上に、中には、高頻度で急性白血病を発症する骨髄線維症と呼ばれる予後不良の疾患へ移行する症例や、初診時から骨髄線維症を発症することがあります。また、リスクを伴う造血幹細胞移植以外に、骨髄増殖性腫瘍ではJAK2阻害剤を含む現在の薬物治療での完治は期待できません。今回、私たちが明らかにした、変異CALR蛋白質によるTPO受容体活性化を介した細胞腫瘍化のメカニズムの解明により、変異CALR蛋白質によるTPO受容体の活性化を阻害する分子標的薬剤(図1)を開発することで、骨髄増殖性腫瘍の治療が可能になると考えられます。今後は、変異CALR蛋白質とTPO受容体の結合の阻害などを中心に、治療薬の開発に向けて研究を進めていく予定です。

CALR変異遺伝子を持つ 骨髄増殖性患者の腫瘍細胞



健常者、あるいは患者の正常細胞

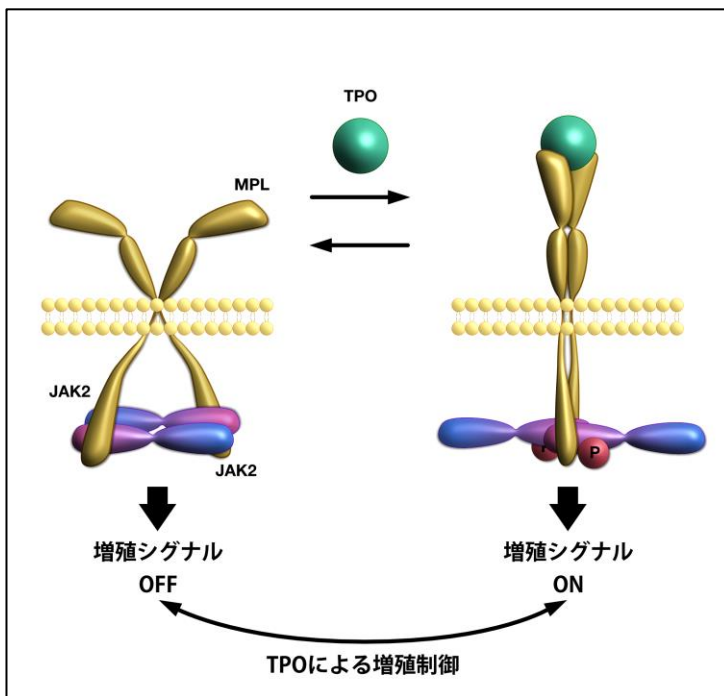
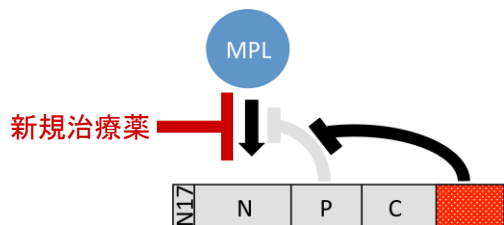


図1：本研究で明らかになった変異型CALR蛋白質による細胞腫瘍化の仕組み

変異型CALR蛋白質は、TPO受容体(MPL)に結合し恒常的に増殖シグナルを発することで、細胞を腫瘍化している(左図)。この結合を阻害する分子標的薬を開発することで、腫瘍細胞だけを選択的に殺すことができる。現在使用されているJAK2阻害薬は、活性化したTPO受容体の下流のシグナルを阻害することから、一過性のTPOによる正常な細胞の増殖(右図参照)も阻害してしまうため、腫瘍細胞に対する特異性が低くなり完治しない。

変異型CALRによるMPLとの結合



野生型CALRはMPLと結合しない

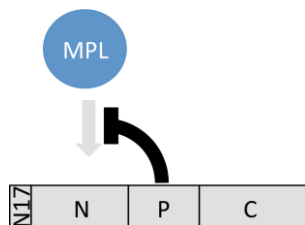


図2：変異型CALR蛋白質の特異な構造によるMPLとの特異的相互作用のメカニズム

変異型CALR蛋白質のカルボキシル末端には、遺伝子変異により野生型には存在しないアミノ酸配列からなる構造をもつ(左図の赤い部分)。この構造により、野生型ではPDドメインにより抑制されているNDドメインとTPO受容体(MPL)との結合が解消されてしまい、変異型CALR蛋白質はMPLと結合できるようになる。この結合を阻害するような分子標的薬が、新規治療薬となる。

用語解説

- *1. **骨髄増殖性腫瘍**: 末梢血中の赤血球や白血球、血小板の数が腫瘍性に異常増加する慢性疾患。ほかに、原発性の骨髄線維症も含む
- *2. **Calreticulin (CALR)**: 小胞体に存在し、新たに合成された蛋白質の品質管理に関与する蛋白質
- *3. **MPL**: 巨核球や造血幹細胞の細胞膜表面で、トロンボポエチン(TPO)と結合し、JAK2を介して細胞内にシグナルを伝達する受容体蛋白質
- *4. **JAK2阻害剤**: 骨髄増殖性腫瘍において遺伝子変異により、JAK2キナーゼが恒常的に活性化していることから開発された、骨髄増殖性腫瘍に対する分子標的薬
- *5. **トロンボポエチン(TPO)**: 肝臓や腎臓で産生され、骨髄中の巨核球の形成と分化を促進し、血小板を産生させるサイトカイン

本研究成果は、アメリカ血液学会発行の「*Blood*」誌のオンライン版(日本時間1月28日)

リンク先: <http://www.bloodjournal.org> で公開されました。

doi: 10.1182/blood-2015-09-671172

英文タイトル: Activation of the thrombopoietin receptor by mutant calreticulin in CALR-mutant myeloproliferative neoplasms

日本語訳: CALR遺伝子変異を有する骨髄増殖性腫瘍においてCALR変異体はトロンボポエチン受容体を活性化している

著者: Marito Araki, Yinjie Yang, Nami Masubuchi, Yumi Hironaka, Hiraku Takei, Soji Morishita, Yoshihisa Mizukami, Shin Kan, Shuichi Shirane, Yoko Eda Hiro, Yoshitaka Sunami, Akimichi Ohsaka, Norio Komatsu

研究助成先: 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業、文部科学省がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン

知財、特許に関して: 特許出願中

研究内容に関するお問い合わせ先

順天堂大学大学院医学研究科

輸血・幹細胞制御学

准教授 荒木 真理人 (あらか まりと)

TEL: 03-5802-1913

FAX: 03-3813-0841

E-mail: m-araki@juntendo.ac.jp

本成果の知財に関するお問い合わせ先

順天堂大学 研究推進センター

宇張前 有希子 (うちょうまえ ゆきこ)

TEL: 03-5802-1590

FAX: 03-5802-1715

E-mail: kenkyusuisin@juntendo.ac.jp

取材に関するお問い合わせ先

順天堂大学 総務局総務部文書・広報課

担当: 植村 剛士 (うえむら つよし)

TEL: 03-5802-1006

FAX: 03-3814-9100

E-mail: pr@juntendo.ac.jp

<http://www.juntendo.ac.jp>