



慢性骨髄性白血病細胞の新たな細胞増殖，腫瘍形成メカニズムを解明

研究成果のポイント

- ・ STAP-2 は，BCR-ABL 融合タンパク質に直接結合することにより BCR-ABL の活性を調節する。
- ・ STAP-2 の発現を低下させると，ヒト慢性骨髄性白血病株による腫瘍の形成が阻害される。
- ・ STAP-2 を標的としたヒト慢性骨髄性白血病に対する新しい抗がん剤開発が期待できる。

研究成果の概要

慢性骨髄性白血病 (CML:Chronic myelogenous leukemia) は血液がんのひとつで，異常なフィラデルフィア染色体由来の，異常な BCR-ABL 融合タンパク質が産生されることによって発症することが知られています。私たちは異常な BCR-ABL 融合タンパク質の働きを亢進する細胞内タンパク質 Signal-transducing adaptor protein-2 (STAP-2) を同定しました。STAP-2 は異常な BCR-ABL 融合タンパク質と直接結合し，BCR-ABL 融合タンパク質のもつさまざまな働きを強めることにより，がん化を促進します。STAP-2 タンパク質による BCR-ABL 融合タンパク質の働きの調節メカニズムを詳細に解明できれば，慢性骨髄性白血病の新しい抗がん剤開発に繋がると考えられます。

本研究は癌分野で権威ある雑誌 *Oncogene* の advance online publication で 1 月 9 日に公表されました。

論文発表の概要

研究論文名 : STAP-2 interacts with and modulates BCR-ABL-mediated tumorigenesis (STAP-2 は BCR-ABL 融合タンパク質と相互作用し，BCR-ABL 依存性の腫瘍化を調節する)

著者 : 氏名 (所属) Yuichi Sekine, Osamu Ikeda, Akihiko Mizushima, Yusuke Ueno, Ryuta Muromoto (Hokkaido University), Akihiko Yoshimura (Keio University School of Medicine), Yuzuru Kanakura, Kenji Oritani (Osaka University School of Medicine), Tadashi Matsuda (Hokkaido University)

公表雑誌 : *Oncogene* (<http://www.nature.com/onc/index.html>)

公表日 : 日本時間 (現地時間) 2012 年 1 月 9 日 (月) 午後 8 時 (英国時間 2012 年 1 月 9 日午前 11 時)
advance online publication に公表

研究成果の概要

(背景) 細胞の増殖分化は種々の信号分子の緻密な相互作用のもとに成り立っています。細胞の増殖分化メカニズムの異常は、細胞のがん化につながる事が知られています。血液がんである慢性骨髄性白血病 (Chronic myelogenous leukemia: CML) では、遺伝子の変化による異常な白血病細胞の増殖によって病気が起こります。この病気の本体は第 9 番と第 22 番染色体の相互転座 t(9;22) により生じたフィラデルフィア (Ph) 染色体が原因となります (図参照)。

Ph 染色体上でもともと 9 番染色体長腕上に存在した ABL 遺伝子が 22 番染色体上の BCR 遺伝子の下流に連結されて BCR-ABL 融合遺伝子が形成され、CML 細胞に特異的な BCR-ABL 融合タンパク質が作られます。BCR-ABL 融合タンパク質は、恒常的に強いチロシンキナーゼ酵素活性を有し、白血病細胞の増殖を促進するとともに、白血病細胞のアポトーシスと呼ばれる細胞死にも抑制的に働きます。CML の患者さんに対する抗がん剤として BCR-ABL チロシンキナーゼ酵素活性阻害剤であるイマチニブが知られていますが、イマチニブ治療を少なくとも 2 年間以上継続できた患者さんにおいても、イマチニブの服用を中止後 1 年以内に約 60% の患者さんで再発が認められることも報告されており、より有効な抗がん剤の開発が待たれています。

私たちは細胞内シグナル伝達においてキナーゼなどの酵素群や転写因子の活性化を制御するアダプター分子の一つである STAP-2 の働きについて研究してきましたが (Sekine et al., J. Biol. Chem., 2005; Sekine et al., J. Immunol, 2006; Sekine et al., J. Immunol, 2007; Ikeda et al., Mol. Cell. Biol, 2010; Sekine et al., J. Immunol, 2009; Ikeda et al., J. Biol. Chem, 2010), 本研究ではシグナル伝達系において重要な STAP-2 タンパク質が CML の本体である BCR-ABL 融合タンパク質と相互作用し、CML 細胞においてどのように働くかを検討しました。

(研究成果)

STAP-2 タンパク質の働きを証明するために、STAP-2 タンパク質と相互作用するタンパク質の遺伝子を網羅的に解析した結果、STAP-2 タンパク質と CML の本体として知られる BCR-ABL 融合タンパク質が相互作用することがわかりました。そして、STAP-2 タンパク質がチロシンキナーゼ酵素である BCR-ABL 融合タンパク質にどのように働くかを検討しました。BCR-ABL 融合タンパク質を発現したマウスプロ B 細胞株では自律的な細胞増殖能が認められ、免疫不全マウスへの皮下移植により腫瘍形成が観察されますが、この BCR-ABL 発現細胞に STAP-2 タンパク質を追加して発現させることによって細胞増殖能の増強や免疫不全マウスでの腫瘍形成の促進が観察されました。また、このような STAP-2 タンパク質を発現させた細胞では BCR-ABL 融合タンパク質の恒常的活性化が亢進し、その下流の標的遺伝子発現等が増強されていました。さらに、ヒト慢性骨髄性白血病株 K562 で STAP-2 遺伝子発現を低下させることにより、腫瘍形成が阻害されることもわかりました。

(今後への期待)

以上の結果から、STAP-2 タンパク質は CML 患者さんのための新しい抗がん剤開発の重要な標的であり、さらに、STAP-2 発現が個々の CML 患者さんの予後因子となり得ると思われれます。また、STAP-2 タンパク質を標的とした分子標的治療薬は既存の CML 治療薬との併用により、CML 治癒を目指す有力な武器になり得ると考えられます。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院薬学研究院 教授 松田 正（まつだ ただし）
TEL：011-706-3243 FAX：011-706-4990 E-mail：tmatsuda@pharm.hokudai.ac.jp
ホームページ：http://www.pharm.hokudai.ac.jp/eisei/index.html

【参考図】

