

論文の内容要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2546 号

氏名 笠田 篤郎

論文審査担当者

主査 高橋 智聡

副査 鈴木 健之

中尾 眞二



学位請求論文

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

掲載雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America
第 111 巻第 10 号 3805 頁～3810 頁 平成 26 年 3 月掲載

Mammalian target of rapamycin (mTOR) は進化的に保存されたセリン/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、細胞の成長や代謝制御において中心的な役割を果たしている。mTOR は、2 種類の複合体を形成し、それぞれ mTOR 複合体 1 (mTORC1) 及び mTORC2 と呼ばれ、異なる基質をリン酸化する。近年の研究より、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 の機能解析が行われた。mTORC1 に必須な構成分子である Raptor の欠失マウスを解析した結果、本分子が T 前駆細胞の初期分化に必須の役割を果たすことが明らかとなった。Raptor の欠失により、初期 T 前駆細胞において細胞周期の異常を伴う分化異常が生じ、Cyclin D2/D3-CDK6 複合体の不安定性が確認された。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において、Raptor の機能解析が行われた。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抑制が観察され、T 前駆細胞と同様に細胞周期の停止も認められた。対照的に、骨髄球系前駆細胞では細胞周期の阻害や骨髄増殖性疾患の発症抑制は観察されなかった。さらに、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たが、最終的には、Rapamycin 非感受性の白血病細胞が増殖し、全個体の死亡が認められた。対照的に、Raptor 遺伝子の欠失では、白血病細胞の根絶が確認された。Rapamycin は、不完全に mTORC1 を抑制することが知られており、より強力な mTORC1 の抑制により T 細胞性リンパ芽球性白血病が根治する可能性が示された。

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り、今後さらに研究を進めることで、新たながん治療法の開発に寄与できると考えられる。以上をもって、本論文が学位に値すると評価された。