

Central role of the mTORC1 pathway in glucocorticoid activity against B-ALL cells

今永, 博

<https://hdl.handle.net/2324/7362170>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : © 2024 by The American Society of Hematology.



氏 名： 今永 博

論文名： Central role of the mTORC1 pathway in glucocorticoid activity against B-ALL cells

(B前駆細胞急性リンパ性白血病細胞に対するグルココルチコイドの作用における mTORC1経路の中心的役割)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

急性リンパ性白血病(ALL)は小児や若年成人に発症する血液悪性腫瘍である。ALLの治療では、グルココルチコイド(GC)が必須の薬剤として用いられており、GCに対する感受性が患者の予後を大きく左右する。しかしながら、GCによる細胞死誘導の分子機構は未だ不明な点が多く残されている。本研究では、ゲノムワイドCRISPR/Cas9スクリーニングにより、mTORC1シグナル伝達経路がALL細胞におけるGC誘導性細胞死に中心的な役割を果たすことを見出した。

GC処理によりmTORC1シグナルが転写レベルで抑制されることで、その下流の翻訳抑制と自食作用(オートファジー)の亢進を介して細胞死が誘導されることが明らかとなった。一方、mTORC1シグナルを構成的に活性化させるとGC抵抗性が生じた。つまり、RASやPI3K-AKT経路の恒常的活性化によりmTORC1シグナルが亢進すると、GC誘導性細胞死が阻害されることが示された。実際、GATOR1やTSC(Tuberous Sclerosis Complex)などのmTORC1シグナル阻害複合体をノックアウトすると、ALL細胞のGC感受性が大幅に低下した。

さらに、GCレセプター(GR)のDNA結合能が必須であり、RNA-seqの解析により、GC処理によりmTORC1シグナルを抑制する遺伝子群(DDIT4、TSC22D3、SOCS1/2など)が転写レベルで誘導されることが明らかとなった。これらの結果から、ALLにおけるGC感受性はRASやPI3K-AKT経路の活性化状況に大きく依存しており、Ph陽性ALLやPh-like ALLなどでしばしば見られるGC抵抗性の一因が解明された。

本研究では、mTORC1選択的阻害剤とGCの併用治療が、新たな治療選択肢となり得ることも示された。実際、mTORC1選択的阻害剤RMC-5552を用いた実験で、GCとの併用によりALL細胞に対する細胞死誘導効果が増強されることが確認された。

本研究ではALL細胞におけるGC誘導性細胞死の分子機構が詳細に解明され、特にmTORC1シグナル伝達経路の中心的役割が明らかとなった。この知見は、GC抵抗性克服に向けた新規治療法開発につながることを期待される。