

報道関係各位

白血病を引き起こすタンパク質がゲノムに作用するメカニズムを解明

2024年4月3日

公益財団法人 庄内地域産業振興センター
東京大学大学院新領域創成科学研究科
国立研究開発法人国立がん研究センター

研究成果のポイント

- 白血病を引き起こす NUP98-JADE2 タンパク質が働くメカニズムを解明しました。
- JADE タンパク質が PZP ドメインという構造を介してゲノム上の DNA やヒストンと結合することを明らかにしました。
- PZP ドメインがヒストンと結合するメカニズムを立体構造レベルで明らかにしました。
- NUP98-JADE2 タンパク質上の PZP ドメインを欠失させると、白血病を発症する働きが弱まることを示しました。
- 本研究の成果により JADE 複合体を標的とした分子標的薬の開発が進み、白血病治療が発展することが期待されます。

【概要】

公益財団法人庄内地域産業振興センター(理事長:皆川 治、鶴岡市末広町)/国立がん研究センター・鶴岡連携研究拠点がんメタボロミクス研究室(横山 明彦チームリーダー)、東京大学大学院新領域創成科学研究科(金井 昭教特任准教授)、米国のコロラド大学(Tatiana Kutateladze 教授)及びカナダのラヴァル大学(Jacques Côté 教授)の研究グループは、白血病を引き起こす NUP98-JADE2 タンパク質が働くメカニズムの一端を解明しました。ゲノムとは多様な遺伝子を含む DNA を収納する場所であり、ゲノム上の特定の場所に存在する遺伝子が活性化されたり、不活性化されたりすることで細胞は様々な機能を発揮することができます。ゲノムには遺伝子の配列情報を含む DNA だけでなく、ヒストン(*1)というタンパク質が多量に存在しています。いくつかのタンパク質は、このヒストンに付けられた様々な目印を頼りに、ゲノム上の特定の場所にたどり着き、その場所の遺伝子を活性化するために必要な新たな目印をつけることができます。これまでに、私たちは JADE と呼ばれるタンパク質が、HBO1 や ING5 などの別のタンパク質と会合し、ING5 を介して特定の目印を認識する機能や、HBO1 を介してヒストンに特定の目印を付加する機能を獲得することを見出してきました。今回私たちは JADE タンパク質が PZP ドメイン(*2)という特別な構造を使って DNA やヒストンの特定の目印を認識し、それによって新たな目印を選択的に特定のヒストン上に付加する仕組みを明らかにしました。また、JADE タンパク質の一つである JADE2 のコード遺伝子は、遺伝子変異によって NUP98-JADE2 と呼ばれる発がんドライバー(*3)遺伝子になり、白血病を引き起こすことが知られていましたが、NUP98-JADE2 が白血病を引き起こす上で、JADE2 タンパク質に含まれる PZP ドメイン構造が重要な働きをしていることを見出しました。

本研究は、米国のコロラド大学及びカナダのラヴァル大学、そして日本の国立がん研究センター(理

事長: 中釜齊、東京都中央区)及び東京大学大学院新領域創成科学研究科(研究科長: 徳永朋祥、千葉県柏市)による国際共同研究であり、2024年3月6日に国際学術誌「*Nature Structural & Molecular Biology*」に掲載されました。

【背景】

白血病は若年層で最も多く見られるがんであり、現行の治療法では治癒をもたらすことが難しい予後不良のタイプがあります。遺伝子異常の一種である「染色体転座」によって生み出される NUP98 と HBO1 タンパク質複合体の構成因子である HBO1 や JADE2 との融合タンパク質(*4)は非常に強い発がんドライバーとして機能し、予後不良の白血病を引き起こします。しかし、HBO1 や JADE2 ががん化にどのように関与しているかはよく分かっていませんでした。

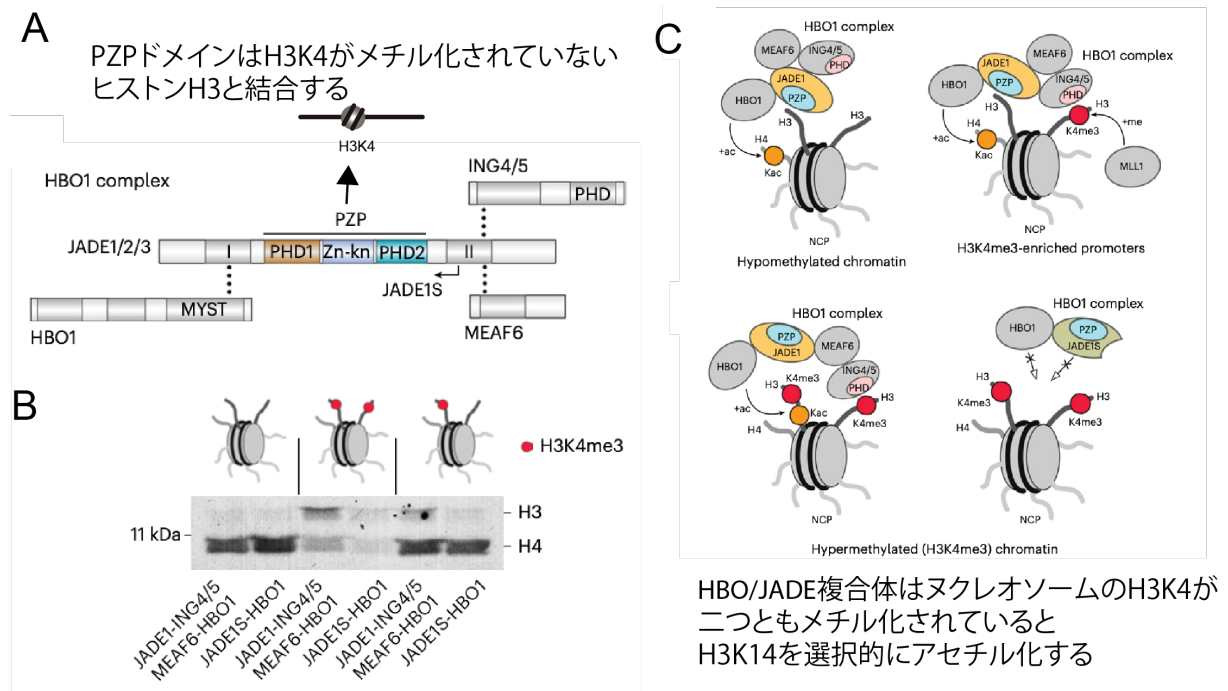


図1 HBO1/JADE1 複合体によってアセチル化される基質がヒストンのメチル化状態によって変化する

- JADE タンパク質は HBO1 ヒストンアセチル化酵素や ING4/5, MEAF6 と複合体を形成する。
- リコンビナントタンパク質で構成された JADE1 複合体による試験管内でのヒストンアセチル化反応。
- PZPドメインが制御する基質選択モデル。ヌクレオソームに含まれる二つのヒストン H3 の4番目のリジンが両方ともメチル化されていると、アセチル化される基質が、ヒストン H4 からヒストン H3 に変化する。JADE タンパク質の PZPドメインがヒストン H3 と結合することで、ヒストン H3 がマスクされ、アセチル化されなくなる。代わりにヒストン H4 がアセチル化される。

【研究成果】

米国のコロラド大学の Kutateladze、カナダのラヴァル大学の Côté、国立がん研究センターの横山、東京大学の金井らの研究グループは JADE タンパク質に含まれる PZP という構造に着目し、その機能を調べました。PZPドメインは数あるヒストンの中でもヒストン H3 というタンパク質の一部分と結合し、その部分がさらなる目印をつけないように働きます。しかし、そのヒストン H3 の4番目のリジンというアミノ酸にあらかじめメチル化という目印が付加されていると、PZPドメインはヒストン H3 と結合できなくなり、その結果自由になったヒストン H3 は新たな目印を受け入れるようになります。JADE タンパク質に結合

する HBO1 には、アセチル化と呼ばれる目印を付加する働きがあります。ヒストン H3 がメチル化という目印を持っていない時には PZP ドメインがヒストン H3 と結合することで目印が付加される部分を隠しているため、HBO1 は別のヒストンであるヒストン H4 にアセチル化の目印を付加します。しかし、あらかじめヒストン H3 にメチル化の目印があり、JADE 中の PZP ドメインがヒストン H3 に結合できなくなると、自由になっているヒストン H3 の方に HBO1 はアセチル化という目印をつけるようになりました(図1)。このような状況依存的な目印の付け替えは、ゲノムの中でも信号機のような働きをし、私たちの細胞の中で、ゲノムの適切な場所の遺伝子が適切なタイミングで活性化されるために重要であると考えられます。また、私たちは PZP ドメインが DNA とも非特異的に結合することも見出しました。PZP ドメインを失った JADE タンパク質は、ゲノムにあまり結合できなくなっており、その結果ゲノム上の標的となる場所に効率よく結合することができなくなることがわかりました(図2)。これは、JADE タンパク質がゲノムをスキャンして特定の標的領域を見つける上でも PZP ドメインとヒストンや DNA との結合が重要な働きをしている事を示しました。一方で、遺伝子変異によって生まれた変異型の NUP98-JADE2 融合タンパク質は、適切ではないタイミングで特定の遺伝子を活性化することで、白血病を引き起こします。白血病を引き起こす NUP98-JADE2 融合タンパク質は、PZP ドメインを失うと白血病を引き起こす働きが著しく弱まったことから(図3)、PZP ドメインが創薬の標的となりうることを示しました。

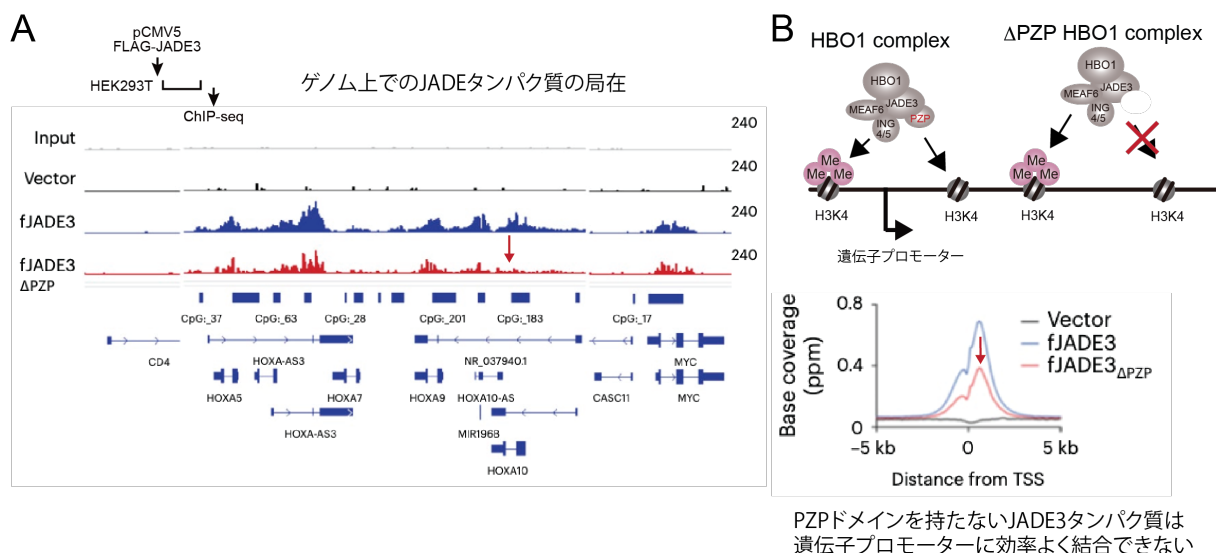


図2 PZPドメインを欠失した JADE タンパク質はゲノム上の標的領域に効率よく結合することができない

- A. 正常な JADE3 と PZP ドメインを欠失した JADE3(DPZP)のゲノム上での結合パターン。JADE タンパク質を HEK293T 細胞に発現させ、ChIP-seq 法(*5)にてゲノム上でのタンパク質の局在を調べた。
- B. PZP ドメインを欠いた変異体はメチル化された H3K4 とは結合できるため、遺伝子のプロモーター(*6)を認識することはできるが、効率的にゲノムをスキャンすることができないため、プロモーターへの平均的な結合量が正常型に比べて低下している。

【展望】

研究グループは NUP98-JADE2 融合タンパク質が白血病を引き起こすメカニズムの一端を明らかにしました。特に、JADE/HBO1 複合体が特定のヒストン修飾を認識して、新たに修飾するヒストンの部位を選択しているという知見は、細胞内の遺伝子発現制御がタンパク質複合体によって制御される精緻なメカニズムの一端の解明に寄与しました。このような分子メカニズムの理解は新たな分子標的の発見、分子標的薬の開発につながると期待されます。

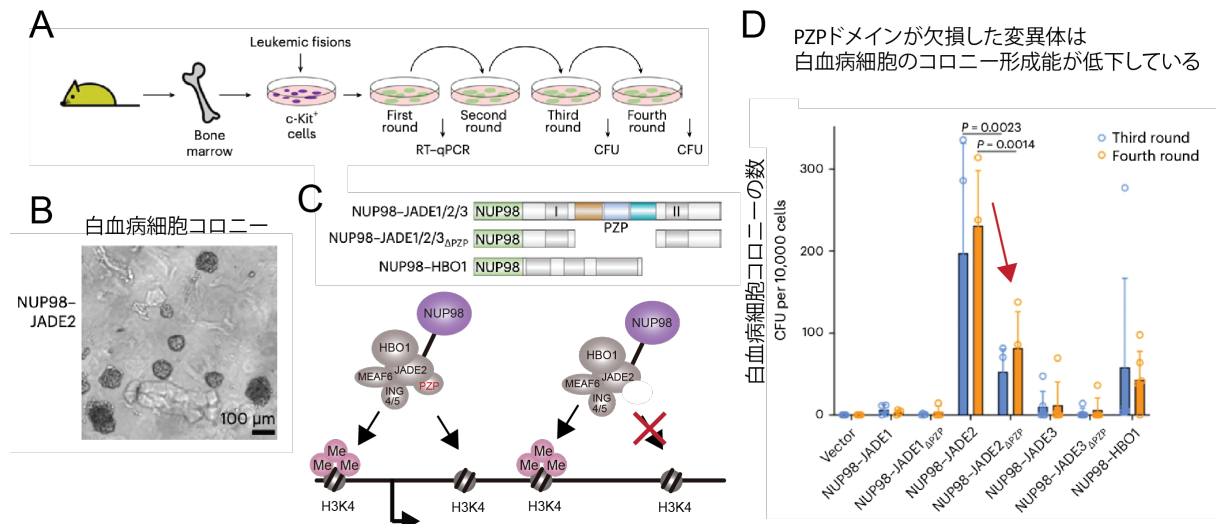


図 3 NUP98-JADE2 は PZP ドメインを失うと、白血病発症が低下する

- A. 正常なマウスから採取した造血細胞に NUP98-JADE2 融合タンパク質のような発がんドライバーを発現させ、培養すると細胞が不死化され、継続的に細胞塊(コロニー)を形成するようになり、長期培養できるようになる。
- B. コロニーの写真
- C. NUP98-JADE2 融合タンパク質の構造
- D. それぞれの NUP98-JADE 融合タンパク質によるコロニー形成能。PZP ドメインを欠失した NUP98-JADE2 融合タンパク質は形成するコロニーの数が PZP ドメインを持つ本来の NUP98-JADE 融合タンパク質に比べて顕著に低下していた。

【発表論文】

雑誌名: **Nature Structural & Molecular Biology**

タイトル: Guiding the HBO1 complex function through the JADE subunit

著者: #Gaurav N, #Kanai A, #Lachance C, Cox KL, Liu J, Grzybowski AT, Saksouk N, Klein BJ, Komata Y, Asada S, Ruthenburg AJ, Poirier MG, *Côté J, *Yokoyama A, and *Kutateladze TG. . #co-first author, *co-corresponding author

DOI: 10.1038/s41594-024-01245-2

URL: <https://www.nature.com/articles/s41594-024-01245-2>

掲載日: 2024 年 3 月 6 日

【用語解説】

*1 ヒストン: 細胞核の中に存在する塩基性のタンパク質であり、DNA と結合してヌクレオソームと呼ばれる DNA・タンパク質複合体を形成し、ゲノムを形作るクロマチンの主要な構成成分となる。

*2 ドメイン: タンパク質におけるドメインとは、アミノ酸配列からなる一次構造のうち、特定の機能を持った領域のことを指す。

*3 発がんドライバー: 遺伝子の変異の内でのがんの発症に関与する変異。

*4 融合タンパク質:染色体は放射線などの影響で分断されると細胞内の修復メカニズムによって再結合するが、間違っって元の染色体と異なる染色体断片同士が結合することで、遺伝子が再配列された染色体が生み出される現象を染色体転座という。その結果、二つの異なる遺伝子が結びついた融合遺伝子が形成される。この遺伝子から発現されるタンパク質を融合タンパク質と呼ぶ。

*5 ChIP-seq 法:クロマチン免疫沈降法と呼ばれる手法で特定のタンパク質が結合するゲノム DNA 断片を回収し他のち、DNA を次世代シーケンサーによって解析する事で、あるタンパク質がゲノム上に結合する領域を網羅的に同定する手法。

*6 プロモーター:RNA をコードする遺伝子の先端部分のゲノム領域であり、その遺伝子の転写の起点となる。

【研究費】

- がんメタボローム研究推進支援事業費補助金(山形県、鶴岡市)、横山 明彦(代表)
- ENL 変異型小児腎腫瘍の分子メカニズムの解明及び分子標的療法の開発 国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B))、横山明彦(代表)、金井昭教(分担)、R4-8 年度、日本学術振興会
- AF10 転座白血病における分子病態の解明及び新規治療法の開発、科学研究費助成事業 基盤研究(B)、横山明彦(代表)、金井昭教(分担)、R4-6 年度、日本学術振興会

【国立がん研究センター・鶴岡連携研究拠点がんメタボロミクス研究室について】

国立がん研究センターのがんのメタボローム研究分野の研究拠点として、山形県鶴岡市に 2017 年 4 月に設置。鶴岡連携研究拠点では、学校法人慶応義塾、慶応義塾大学先端生命科学研究所と連携して、メタボローム解析を活用した、がんの診断薬などの開発等に向けた研究を実施している。また企業との共同研究をより積極的に推進することにより、がんの分子基盤に基づいた新しい診断・治療法開発を進めている。

<研究に関するお問い合わせ先>

国立研究開発法人国立がん研究センター・鶴岡連携研究拠点
がんメタボロミクス研究室 チームリーダー 横山 明彦
〒997-0052 山形県鶴岡市覚岸寺字水上 246 番地 2
鶴岡市先端研究産業支援センター内 がんメタボロミクス研究室
電話番号:0235-64-0980(事務室)、0235-64-1337(研究室)
FAX:0235-64-0981 Eメール:ayokoyam@ncc-tmc.jp

<広報窓口>

東京大学大学院新領域創成科学研究科
広報室
電話番号:04-7136-5450
Eメール:press@k.u-tokyo.ac.jp

国立研究開発法人国立がん研究センター
企画戦略局 広報企画室(柏キャンパス)
電話番号:04-7133-1111(代表) FAX:04-7130-0195
Eメール:ncc-admin@ncc.go.jp