

MAT2A を標的とした新しい自己免疫疾患治療法の確立

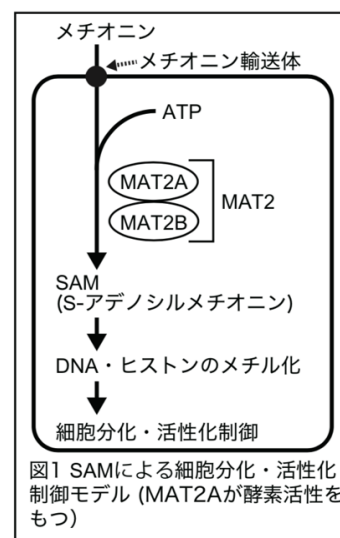
東北大学大学院医学系研究科血液内科学分野 助教

加藤 浩貴

背景と目的

自己免疫疾患は自己の組織に対する異常な免疫の亢進により、生活の質の低下をまねき、ときに命に関わる難治性疾患である。そこには B リンパ球による自己抗体（自己の組織に対する抗体）の産生が深く関わっている。未だに治癒は困難で、新しい治療戦略の開発が求められている。網羅的ゲノム解析の普及で一塩基多型を中心に遺伝要因の解明が進んだものの、遺伝要因の理解だけでは、自己免疫疾患の発症予測もその治療もいまだに難しく、環境要因がいかに自己免疫疾患の発症に関与するか、その機序の解明が急務である。

環境要因は最終的には DNA やヒストンのエピゲノム修飾を変化させ、遺伝子発現を攪乱することで B リンパ球の機能異常の原因となる可能性がある。環境要因の一つとして、栄養は重要な要素だが、なかでもメチオニンの代謝はエピゲノム修飾に直接関わるため、B リンパ球造血制御においても重要である可能性がある。すなわち、メチオニンはタンパク質合成に使われるだけでなく、酵素 MAT2（Methionine Adenosyltransferase 2, MAT2A と MAT2B の複合体で MAT2A が酵素活性をもつ）により S-アデノシルメチオニン (SAM) に代謝され、SAM が主要なメチル基供与体として DNA やヒストンのメチル化を担っている (図 1)。SAM が B リンパ球の異常な活性化時に特に必要になるとの着想から、自己免疫疾患モデルマウスに MAT2A 阻害剤を投与したところ、自己免疫病態が改善する所見を得た。このことから、MAT2A は自己免疫疾患の新しい治療標的になりうると考えた。しかしこれまでに、生体内 B リンパ球造血におけるメチオニン代謝の重要性についてはほとんどわかっていなかった。



そこで本研究では、SAMの合成が B リンパ球造血の“どの”段階で“なぜ”必要か明らかにすることを第一の目的とした。さらに、独自の技術を駆使して新たな MAT2A 阻害剤を開発し、新しい自己免疫疾患治療薬の開発に挑戦した。

助成期間の成果

1. MAT2A の B リンパ球造血過程での発現変化

まず、野生型マウスから各分化段階の B リンパ球 (pre pro-B, early pro-B, late pro-B, pre-B, immature-B, mature-B) を分取し、qPCR で MAT2A 発現量を解析した。その結果、大変興味深いことに、MAT2A の発現は pre pro-B から early pro-B への分化時に誘導され、その後低下傾向を示した。

すなわち、MAT2A は B リンパ球の初期分化時にその発現誘導が起きることが明らかとなった。当初、MAT2A は成熟した B リンパ球において重要であることを予想していたが、本解析結果からは、B リンパ球の初期分化において、より MAT2A や SAM 合成が重要である可能性が示唆された。

2. MAT2A 欠損マウスの作成とその表現型解析

本研究で、B リンパ球特異的 MAT2A ヘテロ欠損およびホモ欠損マウスを樹立した。同時に、薬剤誘導的かつ造血細胞特異的に MAT2A ヘテロ欠損またホモ欠損となるマウスを樹立した。いずれのマウスにおいても、MAT2A のヘテロ欠損では、B リンパ球造血において、野生型マウスと比較した際に、明らかな変化は認められなかった。一方で、いずれのマウスにおいても MAT2A のホモ欠損では B リンパ球造血が障害される所見を得た。このことから、B リンパ球造血においては、細胞自律的な SAM 合成が必要であり、比較的短期間の間でも SAM 合成が障害されると、B リンパ球造血に障害が起きると考えられた。なお、これらのマウスにおいて、MAT2A ホモ欠損により MAT2A の活性が実際に落ちていることは、質量分析による代謝物測定で確認している。

つづいて B リンパ球分化のどの時点で MAT2A が重要か、B リンパ球特異的 MAT2A ホモ欠損マウスを用いて解析した。その結果、B リンパ球特異的 MAT2A ホモ欠損マウスでは、野生型マウスと比較して、pre pro-B の細胞数が増加し、early pro-B 以降の細胞数が顕著に低下していた。前述の MAT2A の発現量変化とあわせて考えると、MAT2A は pre pro-B が early pro-B に分化する際に必要と考えられた。この機序を解明する為に、野生型および B リンパ球特異的 MAT2A ホモ欠損マウスから pre pro-B および early pro-B を分取し、網羅的遺伝子発現解析を実施した。その結果、B リンパ球特異的 MAT2A ホモ欠損マウスの early pro-B においては、野生型 pre pro-B が early pro-B に分化する際に誘導される遺伝子群のうち、特異的に誘導されない遺伝子群があることがわかった。大変興味深いことに、この遺伝子群には、多様な抗体産生に必要な B リンパ球のレセプター遺伝子再構成に関わる遺伝子が多数認められ、MAT2A が B リンパ球分化における遺伝子再構成に必要であることが示唆された。

3. 新たな MAT2A 阻害剤の開発

独自のスクリーニング技術を用いた MAT2A 阻害剤のハイスループットスクリーニングでは、未だ試験管内での細胞への投与実験で明らかな効果のある化合物の同定にはいたっていない。一方で、薬学部との連携により合成した新規化合物においては、細胞増殖を抑制する効果のある化合物が複数同定された。

考察

今回の研究により、生体内の B リンパ球造血において MAT2A や SAM が必要であることが明らかとなった。メチオニン代謝は B リンパ球の分化でこれまで知られていない重要な役割を果たしている可能性が考えられる。特に SAM は、エピゲノム修飾に直接関わるため、エピゲノム修飾と B リンパ球遺伝子再構成の連関で SAM がどのような役割を果たしているのか、さらに解析を進めていきたい。

今後の見通し

今回、予想外に MAT2A が B リンパ球の初期分化で重要であることが明らかとなった。このことから、初期 B リンパ球異常により発症する B 細胞リンパ芽球性白血病の治療標的としての MAT2A の可能性についても今後検証していきたい。また、成熟 B リンパ球における MAT2A の機能解明に向け、成熟 B リンパ球特異的に MAT2A 欠損誘導可能なマウスの作成も進めたい。さらに、今回開発した新規化合物を端緒として、臨床応用可能な新規 MAT2A 阻害剤の開発も推進する予定である。