

審査の結果の要旨

氏名 米澤 大志

転写因子の異常は造血器腫瘍をはじめとする様々な疾患の原因となるが、これらの多くはいわゆる“undruggable”な分子であり、阻害剤の開発は困難であった。しかし最近の研究手法の進歩により、状況は変わりつつある。タンパク合成やタンパク相互作用を検出する技術が格段に向上し、AlphaScreenなどを活用した質の高いスクリーニングが比較的容易に行えるようになった。また、バーチャルスクリーニングを駆使した候補化合物の絞り込みも可能となった。さらに、E3 リガーゼと標的タンパクの強制的結合を誘導する PROTACs などの合成化合物も開発された。これらの技術革新により、タンパク質間相互作用(Protein-Protein interaction: PPI)制御を介した転写因子標的薬の開発が、実現可能な時代になってきた。

RUNX1 は造血発生や血液細胞の分化で必須の役割を果たす転写因子であり、その機能異常は造血器腫瘍の発症につながる。また、t(8;21)染色体転座により生じる RUNX1-ETO 融合遺伝子は、急性骨髄性白血病発症の原因となる。RUNX1 は古典的には腫瘍抑制因子として知られていたが、最近になって申請者をはじめ複数のグループが腫瘍促進因子としての役割を明らかにした。RUNX1 の機能発揮には共因子 CBFβ との結合が重要であり、RUNX1-CBFβ 結合は治療標的として注目されている。また、RUNX1 はユビキチン-プロテオーム系を介した分解制御を受けることも知られており、これを活用した RUNX1 分子の分解誘導促進も、有力な RUNX1 標的療法になり得る。しかしながら、RUNX1 を標的とする臨床的に有効性が証明された治療薬はまだ存在しない。

本論文では、造血器腫瘍関連転写因子 RUNX1 のユビキチン化修飾制御機構と、RUNX1 を標的とした阻害剤の開発について述べられている。論文は全部で 5 章から成り、第 1 章では RUNX1 の生物学的機能や造血器腫瘍との関連、翻訳後修飾による機能制御、そしてこれまでに行われた RUNX1 阻害薬開発についてまとめられている。第 2 章から第 4 章は論文の核となる部分であり、第 2 章では RUNX1 のユビキチン化修飾制御機構について、第 3 章では RUNX1 分解誘導療法開発の過程が、そして第 4 章では RUNX1-CBFβ 阻害剤という別のアプローチによる RUNX1 標的薬の開発がまとめられている。最後に第 5 章では、これらの結果をまとめた上での課題や、将来展望が述べられている。

第 2 章では、コムギ無細胞 AlphaScreen と細胞を活用した実験を組み合わせ、RUNX1 のユビキチン化修飾を促進する新規 E3 ユビキチンリガーゼを 3 つ同定し、それぞれの機能を詳細に解析している。このうち STUB1 は RUNX1 の分解を誘導し、その機能を阻害する。RNF38 は逆に RUNX1 を安定化さ

せ、赤血球分化阻害作用を増強する。DTX2 は主に RUNX1 の核外移行を促進することによりその機能を阻害している。このように、個々の E3 リガーゼが異なる RUNX1 制御作用を示す点は大変興味深い。

第3章では、第2章で同定した STUB1 と RUNX1 の結合を強制的に誘導する RUNX1-STUB1 PROTACs の開発過程についてまとめられている。RUNX1、および STUB1 に結合する化合物の同定に成功しており、今後の RUNX1 分解誘導療法開発に大きく貢献する成果である。

第4章では、上述のコムギ無細胞 AlphaScreen を活用した RUNX1-CBFB 阻害剤開発の過程が述べられている。細胞内で RUNX1 と CBFB の結合を阻害し、白血病細胞の増殖・生存を阻害する化合物の同定に成功しており、近い将来の臨床応用も期待できる重要な成果である。

このように本論文では、RUNX1 の翻訳後修飾機構についての新たな知見と、RUNX1 標的薬開発の基盤となる成果についてまとめられている。今後 RUNX1 依存性造血器腫瘍に対する治療薬開発に大きく貢献することが期待される、意義深い研究である。

なお本研究には、共同研究者が複数存在するが、大部分の実験を論文提出者が主体となって行っており、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

よって本論文は博士（医科学）の学位請求論文として合格と認められる。

以上 1781 字