

論 文 内 容 要 旨

題 目

Aberrant upregulation of the endogenous PP2A inhibitor CIP2A is vital for myeloma cell growth and survival

(内因性PP2A阻害因CIP2Aの過剰な発現は骨髄腫細胞の増殖・生存に極めて重要である)

著 者

So Shimizu, Jumpei Teramachi, Takeshi Harada, Masahiro Hiasa, Hirofumi Tenshin, Arika Oda, Aiko Seki, Yusuke Inoue, Kotaro Tanimoto, Yoshiki Higa, Masahiro Oura, Kimiko Sogabe, Tomoyo Hara, Ryohei Sumitani, Tomoko Maruhashi, Hiroki Yamagami, Yoshihiko Sawa, Itsuro Endo, Koichi Tsuneyama, Toshio Matsumoto, Eiji Tanaka and Masahiro Abe

内容要旨

【背景】

形質細胞の悪性腫瘍である多発性骨髄腫は、とりわけ骨に親和性を持ち、腫瘍の増殖のみならず、破骨細胞の活性化、骨芽細胞の分化抑制により、広範な骨破壊病変を引き起こす。様々な治療薬の登場により、患者の生命予後は向上しているが、本疾患は依然治癒がもたらされておらず、その大きな要因の一つとして、腫瘍細胞内における情報伝達系の過剰な活性化が考えられる。

我々は骨髄腫細胞において、TGF- $\beta$ -activated kinase-1(TAK1)の発現だけでなく、そのリン酸化も恒常的に活性化していること、TAK1の活性化により腫瘍細胞の生存・増殖や薬剤耐性を獲得していることを見出した。しかし、正常細胞ではTAK1のリン酸化は一過性であり、フォスファターゼにより速やかに脱リン酸化されるが、腫瘍細胞における恒常的なリン酸化の機序については不明である。

Protein phosphatase 2A (PP2A)はセリン・スレオニン特異的フォスファターゼの一つでありTAK1を含む多くの細胞内情報伝達系におけるタンパク質の脱リン酸化に関与している。また、PP2Aの活性が様々な癌腫で抑制されていることが報告されており、TAK1の恒常的活性化にもPP2Aの活性抑制が貢献しているのではないかと考えられる。PP2Aの活性は、その発現ではなく、内因性PP2A阻害因子の発現により調整されており、とりわけ cancerous inhibitor of PP2A (CIP2A)は骨髄腫を含む多くの癌腫の予後不良と相関する事が報告されている。

そこで今回、骨髄腫細胞におけるPP2Aと、その内因性阻害因子CIP2AのTAK1恒常的活性化機構における役割およびCIP2Aの腫瘍細胞の生存・増殖メカニズムについて検討を行った。

## 【結果】

- 1) PP2A は、解析したすべての骨髄腫細胞株で発現していた。骨髄腫細胞に PP2A 阻害剤であるオカダ酸で処理すると、骨髄腫細胞の PP2A 活性をさらに低下させ、TAK1 のリン酸化レベルを増強させた。一方で、PP2A アゴニストである SMAP (DT-061) を短時間処理する事により、PP2A 活性を回復させ、骨髄腫細胞の TAK1 のリン酸化レベルを減弱させた。
- 2) PP2A アゴニストである SMAP を長時間処理する事により、骨髄腫細胞の細胞死を誘導し、TAK1 のリン酸化を抑制し、そのタンパク質レベルを減少させた。
- 3) 内因性 PP2A 阻害因子である CIP2A は、正常の末梢血単核細胞と比較して腫瘍細胞特異的に高発現していた。
- 4) CIP2A shRNA の導入により骨髄腫細胞のアポトーシスが誘導され、TAK1 のリン酸化とタンパク質レベルを減少させ、リン酸化 4E-BP1 や PIM2、MYC、Sp1 などの抗アポトーシス因子の発現を抑制した。
- 5) CIP2A 阻害剤である TD52 処理により骨髄腫細胞の細胞死を誘導し、Akt のリン酸化、および TAK1 のリン酸化とタンパク質レベルを減少させ、TAK1 下流の PIM2、MYC などの抗アポトーシス因子の発現を抑制した。

## 【考察・まとめ】

PP2A は骨髄腫細胞において不活性化しており、PP2A の活性は TAK1 のリン酸化と関連していた。また、CIP2A は腫瘍特異的かつ過剰に発現していることから、CIP2A の高発現は PP2A 活性を抑制し、TAK1 の恒常的リン酸化に貢献していることが明らかとなった。

SMAP の長時間処理および、CIP2A の発現抑制による PP2A 活性の回復は、TAK1 のリン酸化の抑制だけでなく TAK1 自身の発現を抑制し、細胞死を誘導した。これらの結果は、PP2A 活性が TAK1 の発現とリン酸化の調節、ひいては骨髄腫細胞の生存・増殖に重要であることが示された。

PP2A は TAK1 を含む多くのセリン/スレオニンキナーゼ基質の脱リン酸化に関与しており、CIP2A の発現抑制による PP2A の活性化は、骨髄腫細胞の増殖、生存および薬剤耐性に重要な複数のシグナル伝達経路を不活性化すると考えられる。したがって、CIP2A-PP2A 経路が骨髄腫の増殖・生存・薬剤耐性における重要な治療標的となることが示唆された。