



海綿から造血サイトカイン様の新規タンパク質 ThC を発見

～骨髄増殖性腫瘍の発症メカニズム解明の加速に期待～

ポイント

- ・海綿から造血サイトカインの性質を持つトロンボコルチシン (ThC) を発見。
- ・ThC が新しいメカニズムでサイトカイン受容体を活性化させることを解明。
- ・血液のがんである骨髄増殖性腫瘍の発症メカニズム解明に期待。

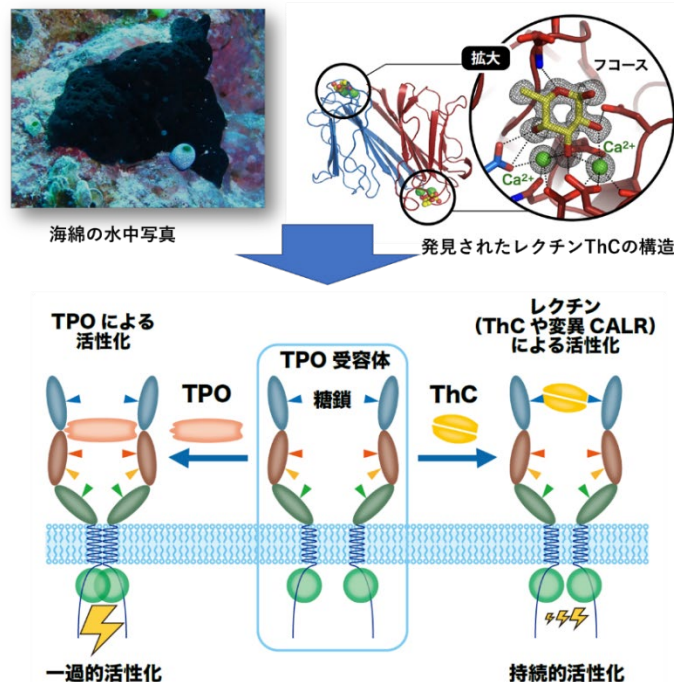
概要

北海道大学大学院水産科学研究所の酒井隆一教授、東北大学大学院生命科学研究科の田中良和教授、順天堂大学大学院医学研究科の荒木真理人客員教授、小松則夫特任教授、北里大学理学部の松井 崇講師らの研究グループは、海洋生物である海綿から得た新規のタンパク質トロンボコルチシン (ThC) がトロンボポエチン (TPO) 受容体*1を活性化することを見出しました。

TPO 受容体の活性化は血液の素である造血幹細胞から血小板への分化を誘導するほか、造血幹細胞の維持にも深く関与しています。一方で、TPO 受容体の異常な活性化は骨髄増殖性腫瘍などの血液がんの発症に関わっていると考えられていますが、その詳細な機構は不明です。本研究では ThC の詳細な構造と受容体活性化機構を解明しました。本研究成果は TPO 受容体の異常な活性化により引き起こされる血液がんの発症メカニズムの解明に貢献することが期待されます。

なお本研究成果は、2022 年 11 月 25 日 (金) 公開の *Nature Communications* 誌にオンライン掲載されました。

海綿由来の分子がヒトのサイトカイン受容体を活性化



【背景】

血液に含まれる赤血球や白血球、血小板は、骨髄に存在する血液幹・前駆細胞に、造血サイトカイン*²と呼ばれるホルモンタンパク質が作用することで作られます（図 1A）。動物の細胞の 90%は血液細胞であるともいわれ、この細胞分化とその調整は動物の生命維持のカギといえます。今回研究グループは海に棲む海綿（図 1B）の抽出物から、造血サイトカインの一つであるトロンボポエチンと類似した作用を示す新規タンパク質 ThC（図 1C）を発見しました。海綿のタンパク質が、なぜ、どのようにして人間の造血サイトカインを模倣する作用を示すのか。この疑問を解き明かそうと研究を始めました。

【研究手法】

この謎は海洋天然物化学を研究する北海道大学の酒井教授、構造生物学の研究者である東北大学の田中教授と北里大学の松井講師、そして血液がんを専門とする順天堂大学の小松特任教授、荒木客員教授を中心としたチームで挑みました。これまでの研究により、サイトカイン様の機能を有することが示唆されていた ThC の構造を、質量分析計による配列解析と X 線結晶構造解析により解明しました。また、ThC がどのように作用するかを調べるためにヒトのトロンボポエチン受容体を発現させたモデル細胞を用いて実験を進めました。

【研究成果】

これまでの研究から、ThC がトロンボポエチン（TPO）受容体に作用する可能性が示されていました。TPO 受容体は細胞表面に存在しており、1 つの TPO が 2 つの受容体分子に結合し、2 つの受容体分子を近接させることで受容体を活性化して、細胞内に信号を送ります。構造解析の結果から ThC は、2 個の ThC 分子が合体して 1 つのユニットとして存在することや、レクチン*³であることが分かりました。また、ThC はフコースなどの糖鎖に強く結合する構造を 1 つのユニットに 2 つ有していることから、同時に 2 つの糖鎖を有する物質に結合して、物質間の距離を近づけることが可能な分子だと分かりました（図 1C）。これにより、ThC は TPO 受容体上に存在する糖鎖に結合して、TPO と同様に、2 つの受容体分子を近接可能であることが明らかになりました。さらに、ThC が TPO 受容体の糖鎖に結合して受容体を活性化するメカニズムが、TPO によるものとは大きく違うことも判明しました。

この発見は奇しくも小松特任教授と荒木客員教授のグループが長年取り組んできた骨髄増殖性腫瘍の発症メカニズムと深い関連があることが分かりました。これまでに、小松特任教授と荒木客員教授のグループは、骨髄増殖性腫瘍の発症過程では、遺伝子変異によって細胞内に存在するレクチンである CALR が 2 つ合体して、1 つのユニットとなって TPO 受容体に結合して活性化することで、細胞をがん化していることを明らかにしています。しかし、変異した CALR を取り出して、TPO 受容体の活性化メカニズムを調べることは技術的に困難でした。

今回の研究成果は、細胞表面の TPO 受容体が糖鎖を介して活性化されることを初めて示しました。そして、レクチンにより糖鎖を介して活性化された受容体は、TPO によって活性化された場合と比べて、より長期にシグナルを送り続けることが分かりました（図 1D）。これらの研究によって、この活性化シグナルの「質の違い」が、血液のがんを引き起こすカギとなっている可能性が示されました。

【今後への期待】

サイトカインは血液細胞の産生だけではなく、細胞と細胞の間で情報の伝達を担うタンパク質としての機能を持っています。しかし、サイトカインを受け取る受容体の構造や活性化メカニズムなどに

は解明されていない点が多く、今後の研究の発展が強く期待される分野です。本研究では受容体の糖鎖が、隠された「活性化スイッチ」であることを TPO 受容体で発見しました。今回 TPO 受容体で見つかったスイッチは、がん細胞が利用して血液がんを引き起こしていますが、他の受容体においても糖鎖をはじめとした、知られていない活性化スイッチが隠されている可能性があります。そして、このような隠された活性化スイッチを制御することで、がんを始めとする病気の治療が可能なのか、今後の研究での解明が待たれます。また、今回発見した活性化シグナルの「質の違い」の、がんの発症における役割を明らかにする研究は、今後のがんに対する治療薬の開発への足掛かりを得るために重要です。このように海洋生物には、これまで知りえなかった新しい生命現象を発掘するための強力なツールとなる化合物が眠っており、今後の研究で新たなツールが見いだされることが大いに期待されます。

【謝辞】

本研究は日本学術振興会の科学研究費（課題番号：19H03040、22H02430、21K08376、21K08405、21K08424、19K08848、22H02252、22H02915、22K20589、20J11377）、Ikeda Scientific Co., Ltd、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人先進医薬研究振興財団の助成を受けて実施されました。

論文情報

論文名 A marine sponge-derived lectin reveals hidden pathway for thrombopoietin receptor activation (海綿のレクチンによるトロンボポエチン受容体の新しい活性化機構の解明)

著者名 辺 浩美¹、影山大夢²、増渕菜弥³、中島寛也¹、小野寺かこ²、Pamela J. Focia⁴、大城拓未⁵、松井 崇^{5,6}、小寺義男^{5,6}、小川智久²、横山武司²、平山 真⁷、堀 貫治⁷、Douglas M. Freymann⁴、今井美沙³、小松則夫^{3,8,9}、荒木真理人^{3,8*}、田中良和^{2*}、酒井隆一^{1*} (¹北海道大学大学院水産科学研究院、²東北大学大学院生命科学研究科、³順天堂大学大学院医学研究科骨髄増殖性腫瘍治療薬開発講座、⁴ Department of Biochemistry & Molecular Genetics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University; Chicago, USA、⁵北里大学理学部、⁶北里大学理学部附属疾患プロテオミクスセンター、⁷広島大学大学院統合生命科学研究科、⁸順天堂大学大学院医学研究科先進血液病態学講座、⁹順天堂大学大学院医学研究科血液内科学) *責任著者

雑誌名 *Nature Communications*

DOI 10.1038/s41467-022-34921-2

公表日 2022年11月25日(金)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院水産科学研究院 教授 酒井隆一 (さかいりゅういち)

T E L 0138-40-5552 F A X 0138-40-5552 メール ryu.sakai@fish.hokudai.ac.jp

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

東北大学大学院生命科学研究科広報室 (〒980-8577 宮城県仙台市青葉区片平2-1-1)

T E L 022-217-6193 メール lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp

順天堂大学総務部文書・広報課 (〒113-8421 東京都文京区本郷2丁目1番1号)

T E L 03-5802-1006 F A X 03-3814-9100 メール pr@juntendo.ac.jp

北里研究所総務部広報課 (〒108-8641 東京都港区白金5-9-1)

T E L 03-5791-6422 F A X 03-3444-2530 メール kohoh@kitasato-u.ac.jp

【参考図】

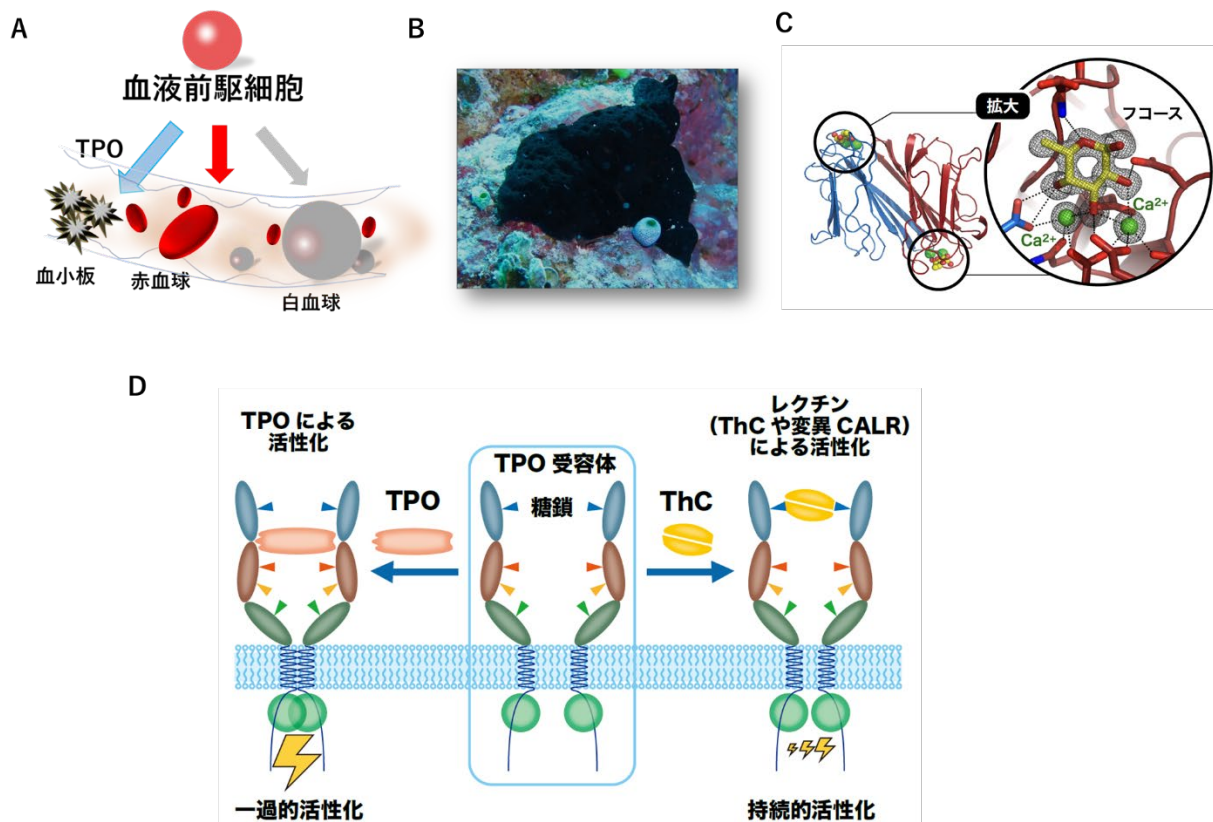


図 1. (A) 血液前駆細胞の分化の概略、(B) レクチンを産生する海綿、(C) レクチン ThC の構造、(D) TPO 及び ThC による受容体の活性化

【用語解説】

- *1 トロンボポエチン受容体 … トロンボポエチンと結合することで細胞内に信号を伝達するタンパク質。
- *2 造血サイトカイン … 骨髄で生産される血液前駆細胞に作用しそれぞれの血球へと分化誘導するタンパク質。トロンボポエチンはそのうち血小板の産生を司る。
- *3 レクチン … 糖鎖に結合するタンパク質。