

細胞老化による発がん抑制作用を解明
—細胞老化の仕組みを利用した新たながん治療法開発に向けて—

岐阜大学医学部整形外科の河村真吾 助教、東京大学医科学研究所の伊藤謙治 特任研究員、山田泰広 教授らの研究グループは、発がんの抑制における細胞老化の重要性を個体レベルで明らかにしました。また、細胞・組織ごとに異なるエピゲノム、特にエンハンサー領域の違いが、細胞老化誘導の違い、さらには腫瘍形成の違いの原因となっていることを明らかにしました。

これまで、発がんには遺伝子変異が重要であることがわかっていましたが、遺伝子変異以外の他の要因の重要性は十分にわかっていませんでした。本研究では、作製したキメラマウスの組織を詳細に調べることで、遺伝子変異が存在しても多くの組織では腫瘍は形成されないことを示しました。また、このキメラマウスでの腫瘍抑制には細胞老化が関与していることを明らかにしました。がん細胞のエピゲノムを標的として人為的に細胞老化を誘導することで発がんを抑制するという、新たながん治療法開発の可能性を提示しました。

研究結果

1. 明細胞肉腫 (Clear Cell Sarcoma : CCS) 由来の iPS 細胞 (CCS-iPSCs) からキメラマウスの作製に成功

今回の研究では、CCS の細胞株から iPS 細胞 (CCS-iPSCs) を研究に用いました。CCS-iPSCs をマウスの胚盤胞に移植することで、CCS の遺伝子変異 (DNA の 配列異常) を持ち、かつ薬剤依存的に CCS のドライバーとなる融合遺伝子 (EWS/ATF1 融合遺伝子) を発現誘導することが可能な細胞を全身に持つキメラマウスの作製に成功しました。このキメラマウスに薬剤を飲ませて EWS/ATF1 融合遺伝子の発現を再誘導したところ、全身のさまざまな組織で EWS/ATF1 を発現しているにもかかわらず、皮下組織でしか腫瘍は形成されないことを明らかにしました。このことから、発がんには遺伝子変異だけでなく、細胞・組織ごとに異なるエピゲノム (遺伝子配列の使い方) も重要であることが示されました。

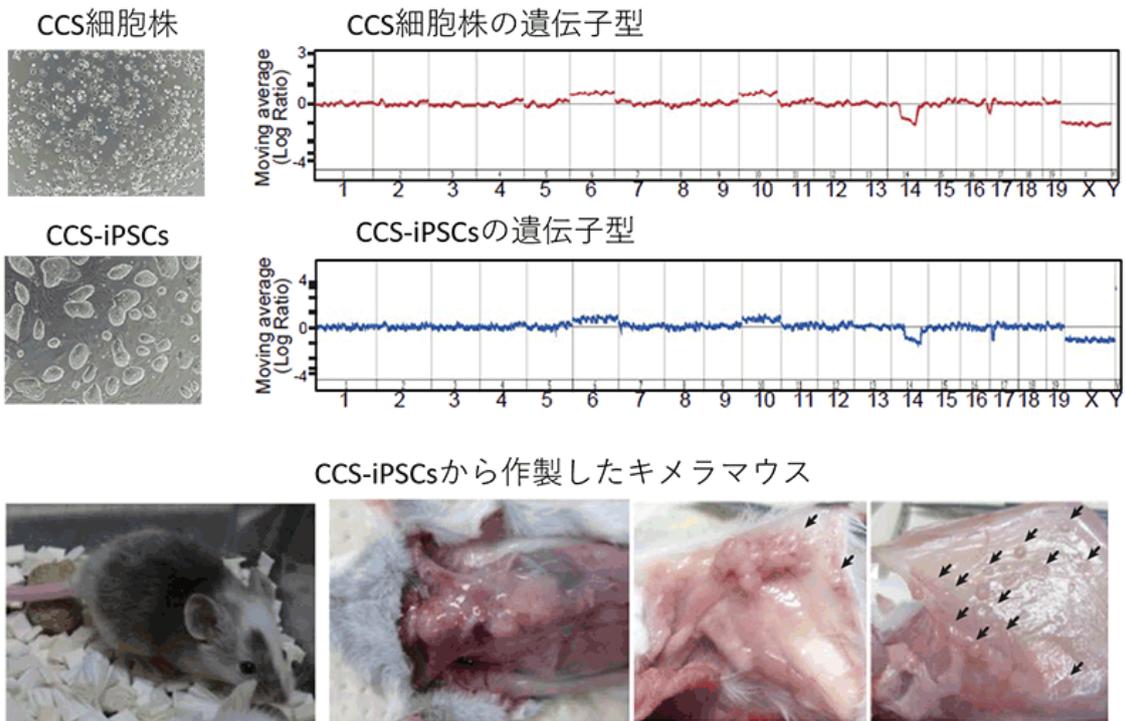


図 1 : CCS-iPSCs からキメラマウスの作製に成功

2. CCS-iPSCs を用いて作製したキメラマウスにおいて、腫瘍の形成が認められなかった多くの組織では細胞老化が起きることを発見

近年の研究により、細胞老化ががん抑制機構として働いている可能性が提示されていることから、細胞老化を示すマーカーとして知られている遺伝子群 (p21, p53) の発現に着目しました。その結果、腫瘍が形成されなかった多くの組織では、これらの細胞老化に関連する遺伝子群が発現しており、さらに細胞増殖も停止していることから、細胞老化が起きていることがわかりました。一方で、腫瘍が形成された皮下組織では細胞老化の回避が起こり、速やかに活発な細胞増殖が誘導されることを示しました。

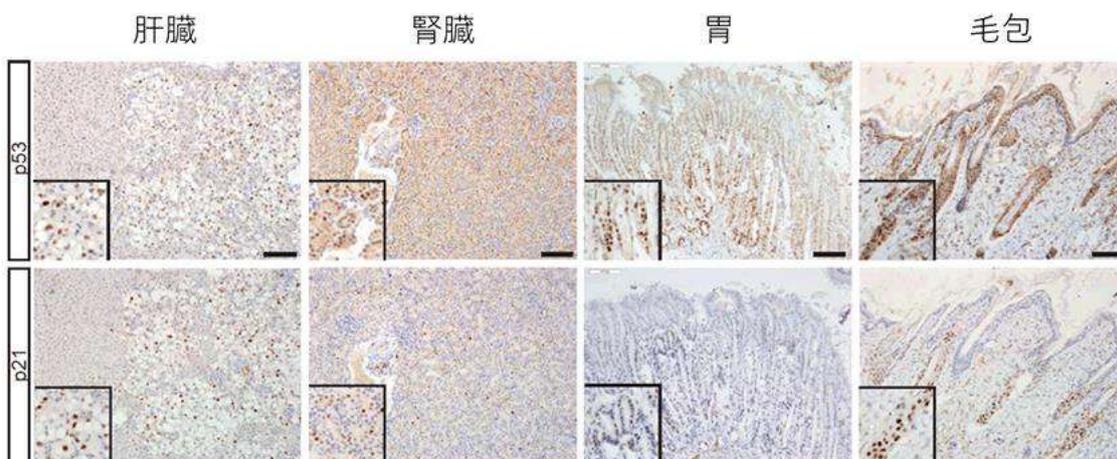


図 2：作製したキメラマウスにおいて、腫瘍の形成が認められなかった多くの組織では細胞老化が起っていた。

3. 細胞老化により腫瘍が抑制される分子基盤を解明

がん細胞と同じ遺伝子変異をもつにもかかわらず、細胞老化が誘導され細胞増殖が停止するメカニズムを明らかにするために、CCS と同じ遺伝子変異をもつキメラマウス胎児由来の線維芽細胞を用いて大規模なエピゲノム解析を行いました。その結果、線維芽細胞では遺伝子発現に重要な役割をもつエンハンサー領域が元々のがん細胞である CCS とは大きく異なることがわかりました。さらに、CCS の細胞株において認められる特定のエンハンサー領域を人為的に変化させることによりがん細胞である CCS に細胞老化が誘導され、細胞増殖が抑制できることがわかりました。これらの結果から、がん細胞のエピゲノム状態を制御して細胞老化を誘導することで新たながん治療法を開発出来る可能性を提示しました。

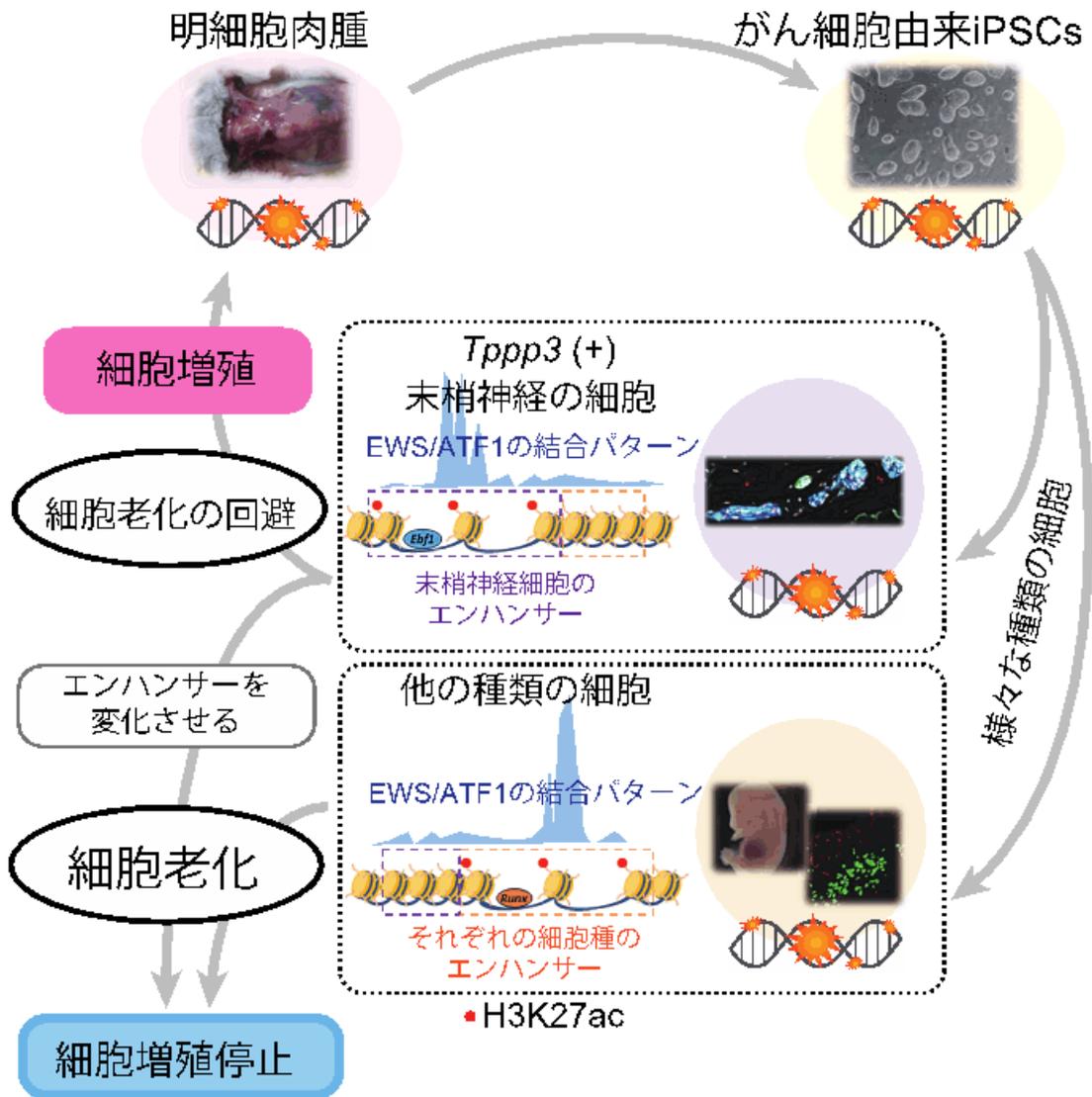


図 3：細胞老化の誘導による新たながん治療法開発の可能性

日文新聞发布全文 https://www.amed.go.jp/news/release_20190905-02.html

文：JST 客观日本编辑部翻译整理