



システム癌  
新次元

がんシステムの新次元俯瞰と攻略

文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型)(複合領域:4701)

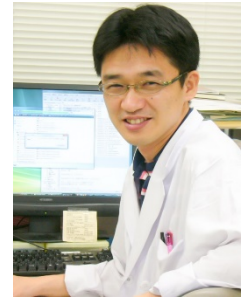


Newsletter No. 6

2017年5月

CONQUERING CANCER THROUGH  
NEO-DIMENSIONAL SYSTEMS  
UNDERSTANDING

# P53 制御経路の網羅的解析による腫瘍細胞の特性の解明と治療法の開発



公募研究 A01-1-16 研究代表者

東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授 松田 浩一

ヒトゲノムプロジェクトや次世代シーケンサーに代表される、解析技術の進歩とデータベースの整備により、がん研究はこの10年で急速に進歩を遂げています。その結果、がんで異常を認める遺伝子がつぎつぎと明らかとなりましたが、癌抑制遺伝子 p53 はヒト癌の約半数で変異が認められることから、がん化過程において最も重要な遺伝子の一つといえます。がんの大部分で p53 の機能が失活することから、p53 変異細胞の特性を明らかにすることで、がん細胞が共通して持つ特徴、つまりがんのアキレス腱を知ることが可能となります。P53 には様々な機能が知られていますが、がんで見られる遺伝子異常の

殆どが転写因子としての機能喪失につながっています。ですので、転写因子としての p53 が最もがん化抑制にとって重要と考え、我々は p53 によって発現誘導される遺伝子群の解析を通じて p53 を介した癌化抑制機構の解明を進めてきました(図1)。P53 変異細胞の特性を明らかとすることにより、がん細胞に普遍的に効果を示す治療法の開発が我々の研究の究極の目標です。

1. マウスの様々な臓器を用いた発現解析を実施し、p53 によって誘導される遺伝子の臓器毎のカタログの作成(図2)。全280のサンプルについて RNA シークエン

スを実施し、20,000 以上の遺伝子について発現量を測定しました。P53 は殆ど全ての臓器のがんで異常が見られますが、臓器によって遺伝子異常の頻度も異なっています。今回の結果と、ヒトがん組織での遺伝子発現の情報を組み合わせることによって、臓器毎の p53 の役割を明らかにできると考えられます。例えば、今回の解析によって胃組織においては p53 が放射線照射に対する防御機能を示すことや骨組織では免疫応答に関わる事を明らかとしました(図3左)

2. p53 に異常を持つマウスでは正常マウスに比べ、放射線照射に対して重症の

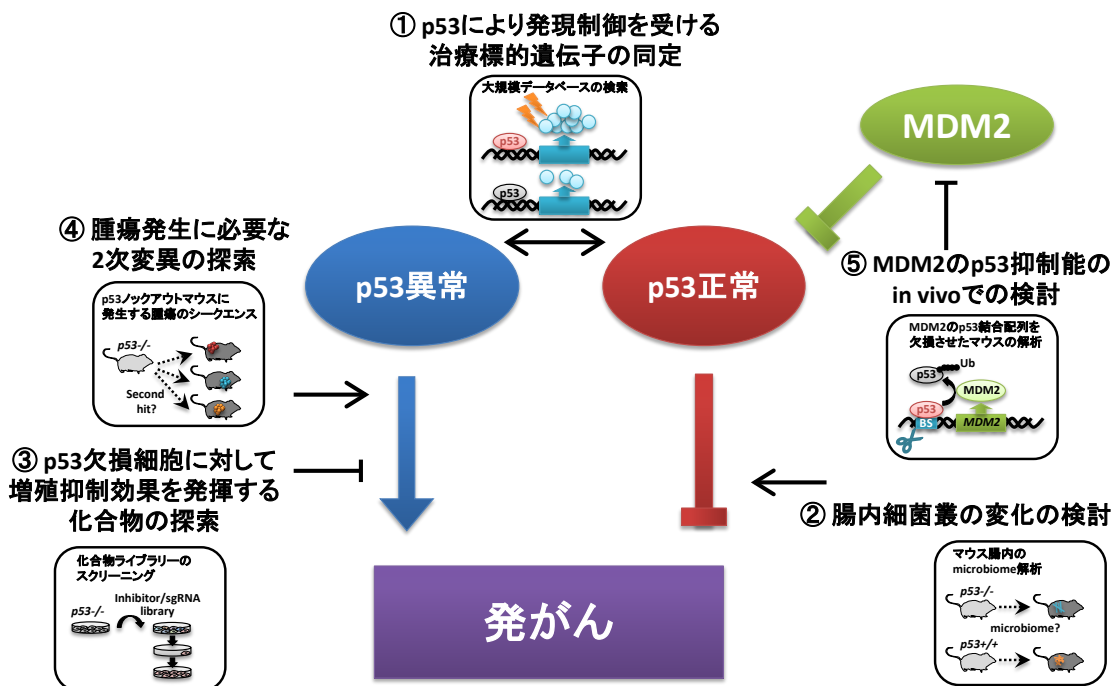


図1: p53 制御経路の網羅的解析による腫瘍細胞の特性の解明と治療法の開発

下痢(消化管症候群)を示すことが明らかとなりました(図3右)。また消化管症候群の原因となる複数の遺伝子を明らかとしました。この結果から、p53 のがん抑制機能に細菌の制御が関係する事が示されました。現在、マウスの腸内細菌の違いを調べています。

3.ゲノム編集技術(CRISPR/CAS9 ライブラリー)を用いて p53 変異細胞特異的に細胞の増殖を抑制する経路の探索を行った。その結果、ヒストン修飾に関わる経路が明らかとなった。抗がん剤の殆どは正常細胞に対する毒性の結果、白血球の減少や消化管障害、脱毛などの重篤な副作用を生じます。正常細胞では p53 の機能は保たれているので、今回明らかとした経路を標的とした治療法を開発することで、がんだけにしかも様々なが

んに治療効果を示す薬につながると期待されます。

4. p53 に異常を持つマウスに発生した 40 以上の腫瘍組織を収集し、腫瘍含有率を含めた組織学的な評価を実施した。解析対象組織を選択し、RNA DNA の抽出を実施した。今後、遺伝子解析を進める事で、p53 異常と協調的にがん化促進に働く経路の同定を目指します。

5. p53 によって誘導される MDM2 は p53 の分解を促進することで、p53 が過剰に働かない様に制御している。一方で幾つかのがんでは MDM2 が活性化し、その結果 p53 の機能不全となり、がんが発症することが知られています。我々は、p53 の活性化ががん化老化などの機能にどのような影響を与えるかを調べるため

に、ゲノム編集技術を用いて p53 による MDM2 誘導をブロックしたマウスを作成した。その結果、複数の臓器で MDM2 の発現低下及び p53 の活性化が確認された。今後これらのマウスを用いて、p53 の機能の更なる検討を進めていく予定です。

私は、整形外科医として5年働いた後、基礎研究に進みました。病院勤務の頃は今の姿は全く想像していませんでしたが、大学院や卒業後、素晴らしい指導者や共同研究者、同僚などに恵まれ、現在の道に進みました(図4)。基礎研究者としては、ゲノム(DNA)と病気の関係を明らかとすることを、元医師としては少しでも治療に役立つ成果を医療現場に届ける事を目指して、今後も頑張ります。

臓器	発現遺伝子数	p53誘導遺伝子数	p53抑制遺伝子数
胸腺	12177	3069	1560
脾臓	12305	1467	623
骨髄	11035	324	1017
乳腺	12836	101	361
卵巣	13119	86	6
子宮	12789	82	104
胃	12536	64	5
大腸	12516	56	41
骨髄	12548	50	139
肺	13200	48	129
小腸	11926	41	12
精囊	10999	40	0
肝臓	9559	39	9
食道	12294	34	10
軟骨	12315	26	40
心臓	10785	22	14
腎臓	11624	22	7
膀胱	12788	16	18
舌	12156	14	10
精巣上体	13274	14	3
骨格筋	10619	11	5
脳	12800	8	5
眼球	13630	6	6
精巣	13000	2	5

図2: p53 応答性の臓器間の比較



図4: 出身研究室の同窓会にて(2014年10月、矢印が本人です)

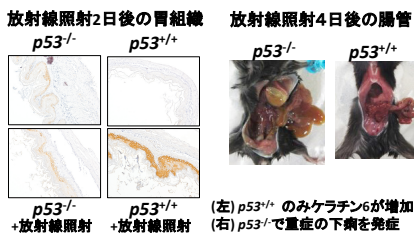


図3: p53 による消化管保護作用

# 腫瘍微小環境の新次元俯瞰と攻略



公募研究 A01-2-16 研究代表者

東京大学先端科学技術研究センター 特任助教 大澤 毅

がん細胞を取り巻く環境、すなわち“腫瘍微小環境”は、がん細胞の増殖や転移、浸潤、抗がん剤に対する抵抗性などがんの悪性化に深く関わることが知られています。腫瘍組織は、がん細胞、免疫細胞、血管やリンパ管など様々な細胞集団から構成されており、がん細胞の増殖や進展を助ける環境を構成しています。我々は腫瘍微小環境がどのようにがんの悪性化を促進するのかを理解することで、がんの新しい治療標的の発見や治療法の開発につながる研究を行っています。

がん細胞の増殖には酸素と栄養の供給が必須ですが、がん細胞は血管新生という血管網の構築し酸素と栄養の供給を促すことが知られています。この血管新生を阻害し、がんの栄養と酸素の供給を遮断する“兵糧攻め”が可能になってきました

が、それでもがんを完全に根治するのは難しいというのが現状です。我々は、がん微小環境において酸素・栄養が枯渇したがん細胞の環境適応反応の解明に焦点を当てて研究しています。すなわち、がん細胞と周りの環境がどのようにがんを悪性化に寄与するか？また、抗がん剤に対して耐性を獲得するか？を理解し、そこを克服する新しい治療法の開発につながる研究をしたいと考えています。

がん細胞の環境適応反応 による悪性化機構の解明には、DNA の塩基配列情報(ゲノム)や、ゲノムに施されたそれ以外の情報(エピゲノム)のみならず、RNA の発現上昇や安定性(トランスクリプトーム)、タンパク質の翻訳後修飾(プロテオーム)、代謝機構(メタボローム)が複雑に関与することが最近分かってきていま

す。この腫瘍微小環境の複雑なシステムにおける各階層のオミクス情報を統合的に理解し克服することが、我々の本研究課題の目標で大変重要なことだと考えています(図1)。

がんの悪性化には様々な要因があり、がん幹細胞という一部のがん細胞が悪性化に寄与することが知られています。我々の研究から栄養と酸素が枯渇した状態で生き延びるがん細胞というのは、実は、がん幹細胞を増やし悪性化することがわかってきました。また、このような過酷な環境に晒されたて生き残ることができたがん細胞は、ある種の選別をされて、抗がん剤や血管新生阻剤に対する抵抗性やがんの再発や悪性化に関連している可能性があると考えています。

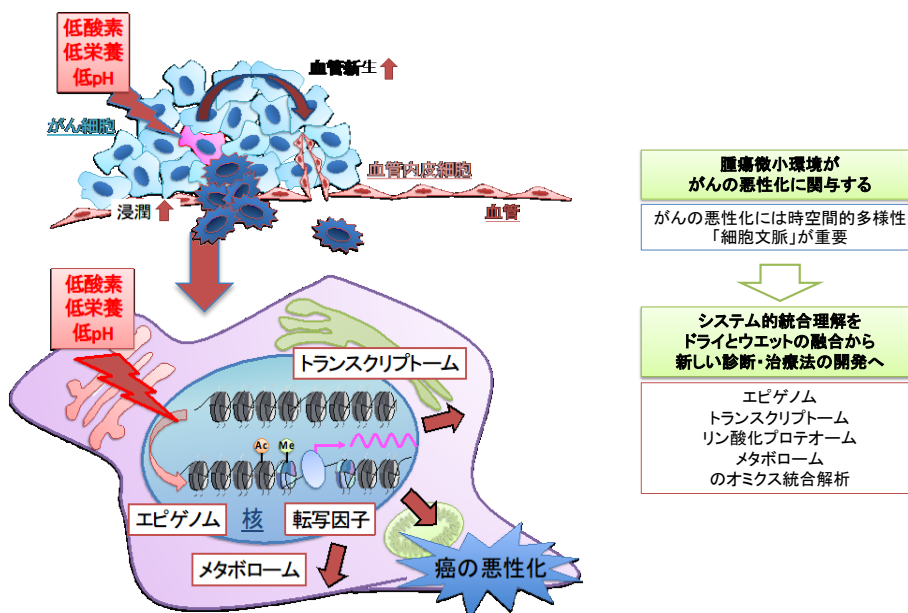


図1: 腫瘍微小環境によるがん悪性化機構のシステムの統合理解と克服



これにはどのようながんの環境適応反応があるのでしょうか？がん細胞において特徴の1つが「がん代謝の変化」です。1950年代にドイツのオットー・ワーブルグ博士より提唱され、「がん細胞は正常細胞と違う代謝経路を持っているという、「ワーブルグ・エフェクト」説でした。特に低酸素のがん細胞では糖質(グルコース)を主に栄養源にする解糖系が亢進することが知られています。また、最近の我々の研究から、低酸素・低栄養・低 pH のがん微小環境では単なる解糖系とは異なる様々な代謝経路が重要な役割を果たすことを発見しています。例として、固形がんにおいては不完全な血管構築による血流不全から、がんの中心部が低酸素状態に陥りやすく、その結果として酸性状態になることが知られています。しかし、酸性状態におけるがん細胞の応答メカニズムや酸性環境によるがん悪性化への影響は、

これまで明らかにされていませんでした。我々は、酸性状態のがん組織において、コレステロール代謝のマスターレギュレーターである転写因子 SREBP2 が活性化され、コレステロール合成経路や酢酸代謝経路における一連の酵素群の発現を促進し、腫瘍増殖および患者予後に関与するなどがんの悪性化に寄与することを明らかにしました (Kondo *et al. Cell Reports*, 2017) (図2)。さらに我々は、低栄養のがん細胞において腫瘍の増殖を促進するがん代謝物(オンコメタボライト)の発見や、計算化学を駆使した代謝流速の同定などの研究を精力的に行っています(連携研究者: 島村徹平准教授)。

このように新しい代謝変動が栄養と酸素の枯渇状態や pH の変化で起こることを見出しており、さらに、腫瘍微小環境がどのようにがん悪性化を促進するかという観点から連携研究者: 宮野 悟教授、島村

徹平准教授、白石友一助教、神吉康晴助教との密接な連携のもと、がん微小環境におけるゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、リン酸化プロテオーム、メタボローム、リピドームという各階層の情報を統合し、がんの悪性化や治療抵抗性に重要な新しいがんの治療標的を見出すための研究を行っております。今後は腫瘍微小環境のシステム的統合理解をスーパーコンピューター(ドライ)と分子生物学的手法(ウエット)の融合から実現し、臨床検体情報に応用することで、システムがんの新次元俯瞰と攻略を目指し研究を行っています。このシステム生物学的な解析を中心とし、ドライとウエットの融合から生まれる新しいシステム腫瘍学的な展開から、がんの診断や治療につながる研究をしたいと考えています。

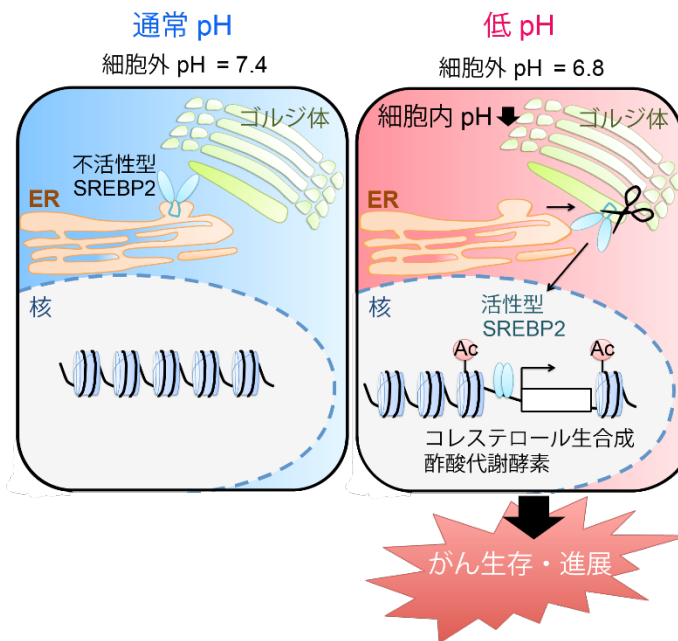


図2: 酸性環境におけるがん細胞の応答メカニズム。

(左) 細胞外 pH 7.4 の通常状態では、SREBP2 は ER に局在し不活性型である。(右) 一方、細胞外 pH 6.8 の酸性状態にがん細胞が陥ると、細胞内の pH が低下し、SREBP2 がゴルジ体を経由して核内に移行し活性化する。結果として、コレステロール合成や酢酸代謝に関連する酵素群の発現を誘導することで、がんの生存や進展に寄与する。

## Information



Human Genome Center

### 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センタースーパーコンピュータ

システム癌新次元で用いられるデータ解析ソフトウェアは、ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータで動いています。スーパーコンピュータはどなたでもご利用になれます(有償)。



大容量のディスク装置



高密度の計算機

<http://supcom.hgc.jp>



システム癌  
新次元

<http://neosystemscancer.hgc.jp/>

新学術領域研究「システム癌新次元」ニュースレター No.6

発行日★平成29年5月30日(初版)

発行★がんシステムの新次元俯瞰と攻略

領域代表者★宮野 悟

- 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター DNA情報解析分野
- 〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1
- TEL: 03-5449-5615 FAX: 03-5449-5442
- E-mail: miyanolab-jimu@edelweiss.hgc.jp