

解禁日時:平成 28 年 4 月 4 日(月)午後 7 時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成 28 年 3 月 29 日
国立大学法人 東京医科歯科大学

「がんの浸潤・転移を制御するハイプシン経路の分子機構の解明」 — タンパク質翻訳機構を標的とした新たながん治療法への期待 —

【ポイント】

- タンパク質翻訳機構の制御に関わる *Deoxyhypusine synthase (DHPS)* をがん遺伝子として同定しました。
- DHPS の過剰発現によるハイプシン経路の活性化は、動物モデルにおいてがんの浸潤・転移、腫瘍形成能を促進させました。
- 今後、ハイプシン経路を標的としたがん治療への応用が期待されます。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・分子細胞遺伝分野の村松智輝助教、稲澤譲治教授らの研究グループは、高転移性亜株のゲノム一次構造の変化から、がん転移に寄与するハイプシン経路を新規がん治療標的経路として同定しました。この研究は、文部科学省科学研究費補助金、文部科学省新学術領域研究「システムの統合理解に基づくがんの先端的診断、治療、予防法の開発」、「がんシステムの新たな俯瞰と攻略」、日本医療研究開発機構「オーダーメイド医療の実現プログラム」の支援のもと遂行され、その研究成果は、国際科学雑誌 *Oncogene* (オンコジーン) に、2016 年 4 月 4 日午前 10 時(グリニッジ標準時)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

がん転移は、がん悪性化の要因の一つであり、複雑かつ多段階のステップによって成立する事象であり、これまでも、がん転移に関わる多くの報告がされてきました(図1)。しかし、従来のがん転移に関する研究では、有用な *in vitro/ in vivo* 解析モデル系が十分ではなく、具体的な解析法には制約があり、転移に関与する分子やシグナル経路の同定は困難でした。そこで、本研究グループでは、これらの問題点を解決するために、免疫不全マウスを用いた *in vivo* selection によって高転移性亜株を樹立し、独自の自然転移マウスモデルの確立を行ってきました。同モデルでは、同一がん細胞株を起源にして樹立した高転移性亜株と親株を比較することから、網羅的解析におけるノイズを最小限に留めることができる点が特色であり、がん転移に関連する候補遺伝子を効率よく絞り込むことができます。

今回の研究では、口腔扁平上皮がん細胞株（HOC313）から樹立した高転移性亜株（HOC313-LM）において、ゲノム・エピゲノム・遺伝子発現の網羅的解析とシステム生物学的手法を組み合わせた統合的オミックス解析から新規がん転移関連遺伝子の同定を目指しました。

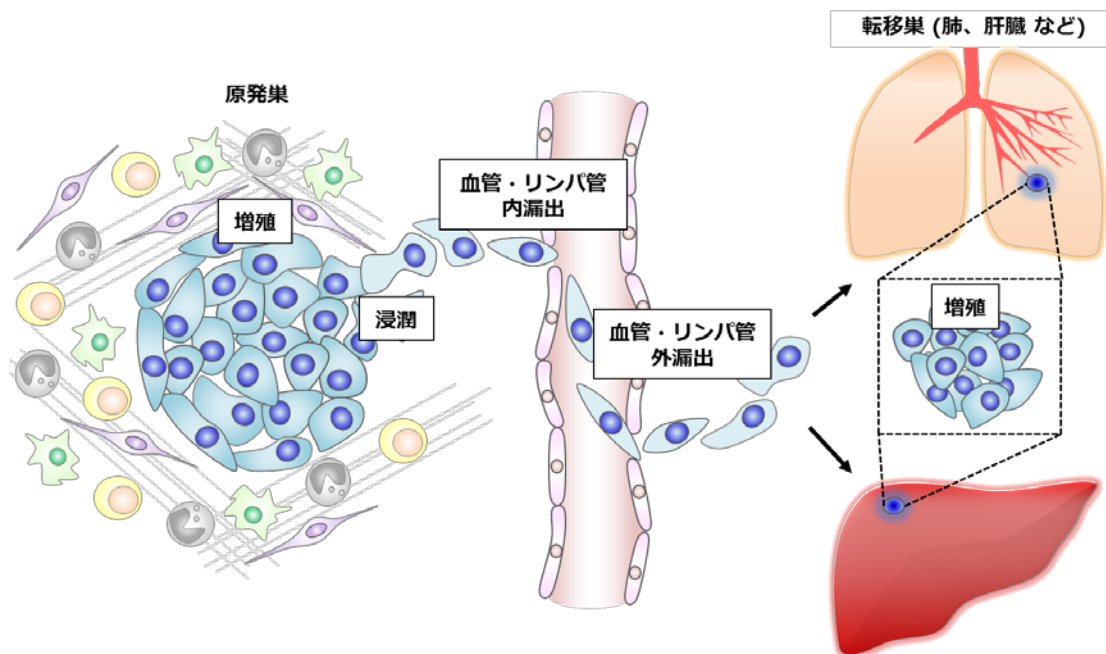


図1 多段階のステップで生じるがん転移

【研究成果の概要】

HOC313（親株）と HOC313-LM（高転移性亜株）のゲノムコピー数解析により、19p13.2-13.13 領域に HOC313-LM 特異的な増幅を認め、その増幅領域に座位する *Deoxyhypusine synthase* (*DHPS*) をがん転移関連遺伝子として同定しました。*DHPS* は、タンパク質翻訳を担うハイプシン経路の重要な酵素であり、翻訳開始因子である eIF5A のハイプシン化を促進し、ハイプシン化した eIF5A は、細胞増殖、移動・浸潤を亢進させることが知られています。しかし、*DHPS* に関する報告は限られており、ハイプシン経路の分子機構の全体像は不明でした。そのため本研究グループは、様々な生物学的手法を用いてハイプシン経路の分子機構を探索しました。その結果、*DHPS* の過剰発現は、ハイプシン経路を活性化させ、RhoA を介した移動・浸潤能を亢進するだけでなく、*in vivo* 移植実験において腫瘍形成能も上昇させることを明らかにしました。

また、ハイプシン化阻害剤である GC7 を用いた治療実験において、GC7 投与により腫瘍増殖抑制を確認しました。さらに、東京医科歯科大学・食道扁平上皮がん臨床検体を用いた免疫組織化学染色の解析では、*DHPS* 高発現群において再発の予後不良に関連していることならびに遠隔転移との相関を認めました。したがって、ハイプシン化経路は、扁平上皮がんにおける新規がん治療標的経路であることが示唆されました（図 2）。

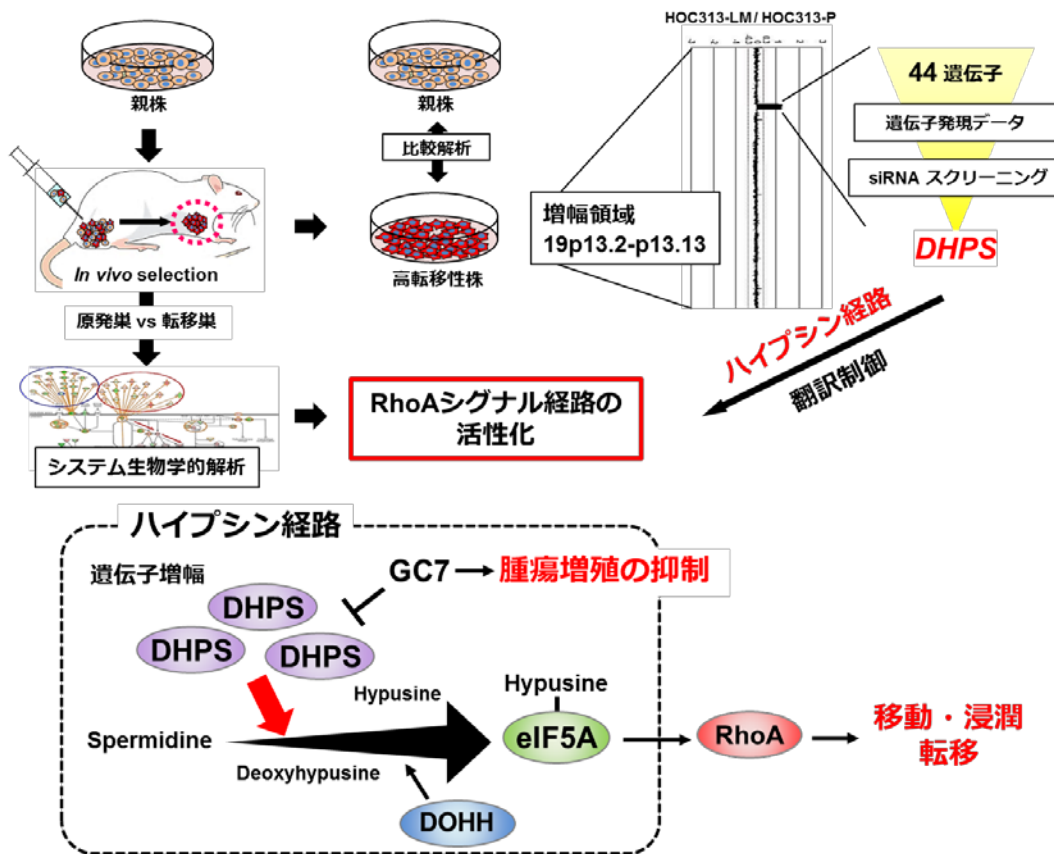


図2 本研究の全体の流れとハイプシン経路のがん悪性化の役割

【研究成果の意義】

本研究では、DHPSの増幅・発現亢進に着目し、ハイプシン経路の詳細な分子メカニズムを明らかにしました。近年、タンパク質翻訳機構を標的とした分子標的治療薬の開発が盛んにおこなわれており、実際に臨床治験に進んでいる薬剤もあります。現在までにハイプシン経路を標的とした、がんへの治療応用はありませんが、今回の発見によりハイプシン経路を阻害する新たながん治療戦略を提案することができました。また、このハイプシン経路の阻害剤は、GC7 以外にも複数あり、FDA で既に承認済みの抗糸状真菌の薬である *Ciclopirox Olamine* なども治療応用できる可能性があります。このように既存の承認薬を他の疾患に適応拡大することをドラッグ・リポジショニングと言いますが、本研究ではこのドラッグ・リポジショニングの重要性も示すことができました。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学難治疾患研究所

分子細胞遺伝分野 稲澤 譲治(イナザワ ジョウジ)

村松 智輝(ムラマツ トモキ)

TEL:03-5803-5820 FAX:03-5803- 0244

E-mail:johinaz.cgen@mri.tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp