

解禁日時: 2022年2月28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
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2022年2月25日

国立大学法人東京医科歯科大学

遺伝子変異によるがん幹細胞の発生に重要なシグナル経路を発見 — がん幹細胞の根絶を目的とした治療の標的として期待 —

【ポイント】

- がん幹細胞は、腫瘍形成能、自己複製能、再発・転移能を持つ非常に悪性度の高いがん細胞集団です。
- 発がん性の RAS^{*1} 遺伝子変異により幹細胞因子 SOX2^{*2} の発現が誘導され、SOX2 ががん幹細胞の発生に必須な因子であることを発見しました。
- SOX2 の発現誘導には、細胞周期調節因子 CDK1^{*3} の活性化とタンパク質の O-GlcNAc 修飾^{*4} 増大が重要であることを解明しました。
- がん幹細胞の発生機構解明により、がん幹細胞を標的とした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 分子細胞生物学分野の澁谷浩司教授と清水幹容助教の研究グループは、日本医科大学 先端医学研究所 田中信之教授との共同研究で、発がん性の RAS 遺伝子変異が CDK1 の活性化とタンパク質の O-GlcNAc 修飾を誘導することで SOX2 の発現を増大させ、がん幹細胞を生じさせることを明らかにした。この研究は文部科学省科学研究費補助金の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Scientific Reports に、2022年2月28日 午前10時(英国時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

がんは日本における死亡率の第一位を占めている疾患であり、年間約 30 万人以上の方ががんで亡くなっています。特にがんの転移や再発はがん患者の生存率を著しく低下させる原因であり、阻止することができれば非常に有用ながん治療法となることが期待できます。がん幹細胞は、この転移や再発の原因の1つと考えられている特殊ながん細胞で、近年、がん幹細胞を標的とした治療が注目されています。

がん細胞は正常な細胞とは異なり、異常な細胞増殖を繰り返すことで固形腫瘍を形成しますが、これは正常な細胞の遺伝子に変異が生じることで引き起こされます。がん幹細胞も正常な細胞に遺伝子変異が起こることで生じると推測されますが、がん幹細胞の発生機構には不明な点が多く残っているのが現状です。そのため、治療によりがん幹細胞を根絶するためにも発生機構の解明が急務となっています。

【研究成果の概要】

研究グループは遺伝子変異によるがん幹細胞発生機構を解明するため、がん患者で普遍的にみられる発がん性の RAS 変異体を正常な細胞に発現させたところ、幹細胞因子 SOX2 の発現が著しく増大しがん幹細胞が発生することを突き止めました。このとき、SOX2 遺伝子を欠損させることでがん幹細胞が生じなくなり腫瘍も形成されなくなることから、SOX2 の発現増大が発がん性 RAS 変異体によるがん幹細胞の発生に重要なことが解明されました。また、発がん性 RAS 変異体が CDK1 の活性化とタンパク質の O-GlcNAc 修飾増大を誘導する結果も得られ、それぞれ SOX2 の発現誘導とがん幹細胞の発生に重要であることがわかりました。そこで、CDK 阻害剤ジナシクリブまたは O-GlcNAc 修飾阻害剤 OSMI1 を用い、RAS 変異体を発現する細胞を処理しがん幹細胞に対する効果を調べたところ、がん幹細胞の発生が著しく阻害されることを明らかにしました(図)。

【研究成果の意義】

これまで遺伝子変異により生じるがん幹細胞発生機構は全く知られていませんでした。本研究では、多くのがんで報告されている RAS 遺伝子変異が CDK1 の活性化とタンパク質の O-GlcNAc 修飾増大を介して幹細胞因子 SOX2 の発現を誘導することで、がん幹細胞を生じさせることを見出しました。また、CDK 阻害剤ジナシクリブまたは O-GlcNAc 修飾阻害剤 OSMI1 を細胞に処理することでがん幹細胞の発生を抑えられたことから、これらの阻害剤ががん幹細胞を標的とした新たな薬剤となると期待されます。

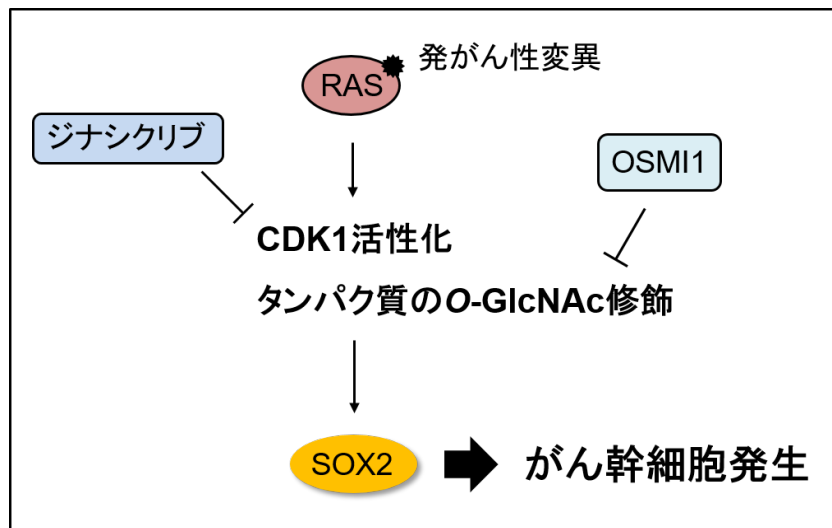


図 発がん性 RAS 遺伝子変異によるがん幹細胞の発生機構

【用語解説】

※¹ RAS : 細胞増殖の制御において重要な機能をもつ遺伝子。非常に多くのがんで変異がみられるがん原遺伝子のためがん治療の標的とされているが、タンパク質の構造やその多機能性のため、RAS を直接阻害するがん治療法は現在も確立されていない。

※² SOX2 : iPS 細胞の作製にも使用される転写因子。未分化な状態や多能性を維持するために必要な幹細胞因子。

※³ CDK1 : 細胞が増殖する際の細胞周期の調節因子。サイクリン B と共に細胞周期の M 期を開始し、1つの細胞が2つの細胞に分裂する有糸分裂を誘導する。

※⁴ O-GlcNAc 修飾 : タンパク質の機能制御に重要な翻訳後修飾のひとつ。修飾を受けたタンパク質の安定性や活性を変化させる。

【論文情報】

掲載誌: Scientific Reports

論文タイトル: Enhanced O-GlcNAc modification induced by the RAS/MAPK/CDK1 pathway is required for SOX2 protein expression and generation of cancer stem cells

【研究者プロフィール】

清水 幹容 (シミズ マサヒロ) Shimizu Masahiro

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

分子細胞生物学分野 助教

・研究領域

分子細胞生物学 腫瘍生物学



渋谷 浩司 (シブヤ ヒロシ) Shibuya Hiroshi

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

分子細胞生物学分野 教授

・研究領域

分子細胞生物学

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

分子細胞生物学分野 氏名 渋谷 浩司 (シブヤヒロシ)

TEL/FAX:03-5803-4901

E-mail: shibuya.mcb@mri.tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒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