

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07040

研究課題名(和文) 高悪性度悪性腫瘍に対する新規治療戦略の開発

研究課題名(英文) Novel strategy for the treatment of highly malignant tumors

研究代表者

北川 昌伸 (Kitagawa, Masanobu)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：10177834

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々はこれまで、マウスを用いた実験によりMCM2を介したapoptosis増強作用の機序を解明してきた。そこで、本研究では、MCM2を標的としたヒト腫瘍へのapoptosis誘導法を開発し、悪性度の高い腫瘍の新たな治療法を確立することを目的として解析を行った。様々な腫瘍で高悪性度群とされる型の症例でMCM2の高い発現が認められた。細胞株を用いたin vitro実験系やマウスモデルを用いたin vivo実験でMCM2高発現腫瘍にはDNA損傷に伴う強いapoptosis誘導が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

通常とは全く異なる新たな経路でp53依存性アポトーシスシグナルが増強されていることが明らかになった。またin vitroの実験系を用いてこの現象の機序を徹底解明したところ、新たなapoptosis誘導経路に関わるMCM2(minochromosome maintenance protein 2)の作用機構の全貌を解明することができた。細胞株を用いたin vitro実験系やマウスモデルを用いたin vivo実験でMCM2高発現腫瘍にはDNA損傷に伴う強いapoptosis誘導が認められ、今後の治療開発を考える上で有用であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We have clarified the prominent enhancement of DNA-damage induced apoptosis in highly malignant tumor cells that showed strong expression of MCM2. To confirm the effect of MCM2 expression on the induction of DNA-damage induced apoptosis, we analyzed the apoptotic nature of highly malignant tumor cells after DNA-damage. As a result, we could show the strong expression of MCM2 in highly malignant tumors and the apoptosis-sensitive character of these tumors after DNA-damage.

研究分野：実験病理学

キーワード：DNA損傷 MCM2 apoptosis 腫瘍

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

レトロウイルス感染に伴って起こるさまざまな宿主細胞反応について解析を行う中でウイルス感染に対して低線量放射線照射による宿主の免疫賦活化治療モデルを作製していたところ、偶然にもウイルス感染に伴う著明な apoptosis 増強作用を見出した。これは全く予想されない発見だったが、宿主/ウイルス相互反応の中からヒト疾患、特に腫瘍の病態改善につながる細胞反応を抽出できる可能性があると考えられた。ノックアウトマウスを用いた検討などから、通常とは全く異なる新たな経路で p53 依存性アポトーシスシグナルが増強されていることが明らかになった。また *in vitro* の実験系を用いてこの現象の機序を徹底解明したところ、新たな apoptosis 誘導経路に関わる MCM2(minochromosome maintenance protein 2) の作用機構の全貌を解明することができた。

この現象の機序として、動物実験では gp70 というウイルス由来蛋白による MCM2 の核内移行の阻害が重要であることが明らかとなった。しかし残念ながら、gp70 はヒトの MCM2 分子の核移行シグナルドメインには結合しない。ヒト卵巣明細胞癌の一部の症例では細胞質内に MCM2 が局在することから、ヒトがん細胞でも gp70 と同様の作用を示す分子の存在が予想されるため、この点についてヒト由来の細胞株を用いて *in vitro* での実験系も構築してそのような分子の存在について解明する。これまでの動物、細胞を用いた解析からヒト癌での解析を通じて、ヒト癌の治療への応用を展開する準備が整ってきた。従って、本研究は学術的のみならず社会的にもインパクトのある意義と創造性を持ち、その成果は幅広い医科学の発展に貢献すると考える。

2. 研究の目的

悪性腫瘍の中には高悪性度、予後不良といわれる型のものがある。例えば乳癌では Triple negative (TN) 型 (ER陰性、PgR陰性、HER2陰性) の浸潤癌は、ホルモン治療やハーセプチン治療が無効で、化学療法の有効性も低いため、非常に予後が悪いことが知られている。また、膵浸潤性膵管癌や卵巣明細胞癌も予後の悪い型の腫瘍である。このような腫瘍に高発現する分子の一つとして MCM2 に注目した。我々はこれまで、マウスを用いた実験により MCM2 を介した apoptosis 増強作用の機序を解明してきた。そこで、本研究では、MCM2 を標的としたヒト腫瘍への apoptosis 誘導法を開発し、悪性度の高い腫瘍の新たな治療法を確立することを目的として解析を行った。

3. 研究の方法

様々な腫瘍で高悪性度群とされる型の症例で MCM2 の発現について解析を行った。また細胞株を用いた *in vitro* 実験系やマウスモデルを用いた *in vivo* 実験で MCM2 高発現腫瘍において DNA 損傷を誘導することで apoptosis の増強が起こるかどうかを検証した。

4. 研究成果

乳癌のうち、TN 乳癌では MCM2 発現が非常に高く、癌幹細胞様の形質を示す細胞では特に高いことが明らかとなっており、膵の浸潤性膵導管癌でも MCM2 発現様式と癌幹細胞様形質や患者予後に相関があることを明らかにできた。

細胞株を用いた *in vitro* 実験系やマウスモデルを用いた *in vivo* 実験で MCM2 高発現腫瘍

にはDNA損傷に伴う強い apoptosdis 誘導が認められ、今後の治療開発を考える上で有用
であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Aihemaiti G, Kurata M, Nogawa D, Yamamoto A, Mineo T, Onishi I, Kinowaki Y, Jin X, Miyasaka N, Kitagawa M, Yamamoto K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Subcellular localization of MCM2 protein correlates with the prognosis of clear cell carcinoma of the ovary.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 28213-28225
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.25613	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 145.Wang T, Matsuda Y, Nonaka K, Kakizaki M, Ishiwata T, Kanazawa N, Uegaki S, Muramatsu M, Sawabe M, Mori S, Kitagawa M, Arai T.	4. 巻 70
2. 論文標題 Clinicopathological characteristics of gastric cancer with carbohydrate antigen 19-9 expression occurring in elderly individuals: an autopsy study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 92-100
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pin.12882	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Aihemaiti G, Kurata M, Nogawa D, Yamamoto A, Mineo T, Onishi I, Kinowaki Y, Jin X, Miyasaka N, Kitagawa M, Yamamoto K.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Subcellular localization of MCM2 protein correlates with the prognosis of clear cell carcinoma of the ovary.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kurata M, Yamamoto K, Branden M, Kitagawa M, Largaesapda D.	4. 巻 63
2. 論文標題 CRISPR/Cas9 library screening for drug target discovery.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Hum Genetics	6. 最初と最後の頁 179-186
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s10038-017-0376-9	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinowaki Y, Kurata M, Ishibashi S, Ikeda M, Yamamoto M, Miura O, Kitagawa M, Yamamoto K.	4. 巻 98
2. 論文標題 Glutathione peroxidase 4 overexpression inhibits ROS-induced cell death in diffuse large B-cell lymphoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lab Invest	6. 最初と最後の頁 609-619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-017-0008-1	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------