

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：72602

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15254

研究課題名(和文) がん細胞が細胞老化様の形質を獲得し、悪性化する分子メカニズムの解明

研究課題名(英文) The analysis of tumor cells showing the senescence-like gene expression profile

研究代表者

宮田 憲一 (Miyata, Kenichi)

公益財団法人がん研究会・がん研究所 細胞老化プロジェクト・客員研究員

研究者番号：20816938

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：加齢に伴い体内で増加し蓄積する老化細胞は、様々な炎症性蛋白質を分泌する特徴的な形質を獲得し、炎症や発がん機構を助長している。近年では、がん細胞も老化細胞と酷似した遺伝子発現プロファイルを呈し、悪性形質を獲得する報告がなされているが、そのメカニズムは不明であった。そこで、本研究ではオルガノイドモデル等を駆使し、遺伝子変異が老化細胞様遺伝子発現プロファイルの獲得に寄与している可能性を明らかにし、新しいがん悪性化機構の解明に繋がる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、腫瘍組織内において、老化細胞と酷似した遺伝子発現プロファイルを呈するがん細胞が存在し、これらのがん細胞は高い転移能を有していることが示唆されている。まるで、がん細胞において細胞老化機構が活性化しているように見えるが、なぜ、高転移性のがん細胞が細胞老化様の形質を獲得しているのか、その学術的意義や分子メカニズムは全く分かっていない。化学療法や放射線療法等の抗がん剤治療も細胞老化を誘発することから、これらの治療が逆にがんの悪性化を促す危険性が考えられるため、本研究はがん治療の観点からも重要であり、その制御方法の開発は必要不可欠である。

研究成果の概要(英文)：Senescent cells accumulated in vivo during aging communicate with surrounding tissues through pro-inflammatory proteins and could promote numerous age-related diseases containing cancer. Recently, it has been reported that a part of tumor cells showing the senescence-like gene expression profile displays an increased malignancy. In this study we revealed that a gene mutation in tumor cells contributes to obtain senescence-like gene expression profile with organoid model, suggesting that this finding could lead the discovery of a new therapy against malignant tumor.

研究分野：細胞老化

キーワード：細胞老化 がん オルガノイド

## 1. 研究開始当初の背景

加齢に伴い体内で増加し蓄積する老化細胞は、様々な炎症性蛋白質を分泌する SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype) と呼ばれる現象を引き起こし、周辺組織に炎症や発がんを誘発していることが知られている。近年では、高悪性度ながん細胞においても、SASP 遺伝子と非常に類似した遺伝子 (SASP 様遺伝子) 群の発現が亢進しており、がん細胞の浸潤・転移を引き起こしていることが報告されている。しかし、なぜがん細胞が老化細胞と酷似した遺伝子発現プロファイルを呈し、悪性形質を獲得するのか? その遺伝子発現制御機構は未だ明らかになっていない。がん細胞の浸潤・転移はがんによる死亡率を規定する主因であり、がんの治療を困難にしていることから、その制御法の開発は喫緊の課題とされている。

## 2. 研究の目的

本研究では、がん細胞において SASP 様遺伝子群を発現するようになる分子メカニズムとがんの悪性化への関与を解明することで、悪性腫瘍に対する新たな制御法を開発することを目的としている。

## 3. 研究の方法

本研究では、がん細胞が悪性化の過程で、老化細胞様の遺伝子発現プロファイルを獲得してしまう分子メカニズムを明らかにするために、様々ながん遺伝子変異を累積的に有する大腸がん自然発がんモデルマウスから樹立された各遺伝子型の腸管オルガノイドを用いて、がん遺伝子の変異と細胞老化様形質の獲得との関連を明らかにする。そして、細胞老化様の形質を獲得したオルガノイドを用いて、SASP 様遺伝子群の発現制御機構を明らかにする。

## 4. 研究成果

本研究では、がん細胞が悪性化の過程で老化細胞様の遺伝子発現プロファイルを獲得してしまう分子メカニズムを明らかにする。そのためにまず、様々ながん遺伝子を累積的に蓄積した大腸がん腸管オルガノイドを用いて、SASP 遺伝子群の発現レベルを RT-qPCR 法等で解析し、がん遺伝子の活性化と SASP 様遺伝子群の発現との関連性を解析した。その結果、gain-of-function 型の遺伝子変異を有する p53 (GOF p53) の活性化により、SASP 遺伝子群の発現が上昇し、逆に GOF p53 をノックダウンすることで、SASP 遺伝子群の発現が抑制され、p53 (GOF p53) が、がん細胞において SASP 様遺伝子群の発現を制御している可能性を見出した。そのため、次にその制御機構を解析した。過去に報告のある代表的な SASP 誘導因子である p38 MAPK や NF- $\kappa$ B 経路等を GOF p53 が活性化している可能性を分子生物学的手法を用いて検討したが、相関は観察されなかったため、GOF p53 が直接 SASP 遺伝子群の発現制御に関与している可能性を考えた。そこで、SASP 遺伝子を高発現している老化細胞において、p53 の DNA 結合領域をクロマチン免疫沈降法で解析した結果、対照群

と比較して SASP 遺伝子のプロモーター領域へ集積している傾向が見られた。これらの結果は、GOF p53 による新しい SASP 誘導機構である可能性が示唆された。

本研究結果から、がん細胞においてその悪性を助長している SASP 様遺伝子群の発現制御機構の一端が明らかとなり、更なる研究によりがんの悪性の制御に繋がる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Loo Tze Mun, Miyata Kenichi, Tanaka Yoko, Takahashi Akiko	4. 巻 111
2. 論文標題 Cellular senescence and senescence associated secretory phenotype via the cGAS-STING signaling pathway in cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 304 ~ 311
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14266	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Akiko Takahashi, Ryo Okada, Kazunori Hitomi, Tze Mun Loo, Kenichi Miyata
2. 発表標題 Exosomes secreted from senescent cells act as one of SASP factors
3. 学会等名 第5回日本細胞外小胞学会JSEV
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akiko Takahashi, Kenichi Miyata
2. 発表標題 Senescence-associated non-coding RNA promotes chromosomal instability and tumour formation
3. 学会等名 EMBO workshop
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akiko Takahashi, Ryo Okada, Tze Mun Loo, Kenichi Miyata
2. 発表標題 Exosome from senescent cells promotes tumorigenesis
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋暁子、岡田 遼、宮田憲一、羅 智文
2. 発表標題 老化細胞が分泌するSASP因子の解析
3. 学会等名 第91回日本生化学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akiko Takahashi, Kenichi Miyata
2. 発表標題 Senescence-associated non-coding RNA provokes chromosomal instability and tumour formation in microenvironment
3. 学会等名 11th JCA-AACR joint conference
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮田憲一、高橋暁子
2. 発表標題 細胞老化によって発現亢進するnon-coding RNAは染色体不安定性を惹起する
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宮田憲一、高橋暁子
2. 発表標題 細胞老化特異的なノンコーディングRNAは発がん機構を促進する
3. 学会等名 第37回染色体ワークショップ・第18回核ダイナミクス研究
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 宮田 憲一、高橋暁子	4. 発行年 2018年
2. 出版社 腫瘍内科	5. 総ページ数 6
3. 書名 細胞老化とがん化	

1. 著者名 宮田憲一、高橋暁子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 臨床免疫・アレルギー科	5. 総ページ数 6
3. 書名 老化とがんにおけるSASPの役割	

〔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
---------------------------	-----------------------	----