

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K17019

研究課題名（和文）p53破綻とTGF β の連動がもたらすエピジェネティックな発がん機構の解明

研究課題名（英文）An epigenetic interplay between p53 deficiency and TGF-beta signalling initiates tumorigenesis

研究代表者

伊達 悠貴（Date, Yuki）

熊本大学・発生医学研究所・特別研究員（PD）

研究者番号：70914240

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：がん抑制遺伝子p53の遺伝子変異とがん遺伝子Mycの過剰発現は、多くのヒトがんの発症・悪性化に関わるゲノム・エピゲノム異常である。これまで私たちは、両異常を特徴とする骨肉腫の発症機序が、p53破綻に伴うMycの過剰誘導であることを解明してきた。本研究では、p53破綻下の腫瘍微小環境において、TGF β シグナルが亢進し、Myc過剰発現を誘導する分子機序を明らかにした。すなわち、骨肉腫細胞において、TGF β シグナルの下流で活性化された転写因子群のRunx/Smad複合体が、TGF β 反応性のMycエンハンサー「m340」を介して、Mycを過剰に誘導していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、p53破綻下において、腫瘍微小環境由来のサイトカインであるTGF β が発がんを誘導する分子機序が明らかになった。TGF β は、発がん初期ではがん抑制的に働く一方で、発がん後期ではがん促進的に働くことが知られるが、その詳細な機序は分かっていなかった。この二層性の機序として、TGF β はp53が破綻した悪性腫瘍においては炎症促進因子に転化することが示された。また、同因子がMycエンハンサーを介して直接Mycを誘導し、発がんを引き起こすことがわかった。p53破綻とTGF β シグナルの連動による発がん機序は、予後評価から治療に至るまで、がん種をこえた抗がん戦略となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Genomic mutations in the tumour suppressor gene p53 and the overexpression of the oncogene Myc are genomic and epigenomic abnormalities involved in the development and malignancy of many human cancers. In our previous studies, we have elucidated that the mechanism of osteosarcoma development, characterized by these two abnormalities, involves the excessive induction of Myc due to the disruption of p53. In our current study, we have clarified the molecular mechanism by which the TGF-beta signalling is enhanced in the tumour microenvironment under p53 disruption, leading to the overexpression of Myc. Specifically, in osteosarcoma cells, the Runx/Smad complex, which is activated downstream of the TGF-beta signalling, excessively induces Myc through the TGF-beta-responsive Myc enhancer dubbed 'm340.'

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：p53 Myc TGF β 骨肉腫

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

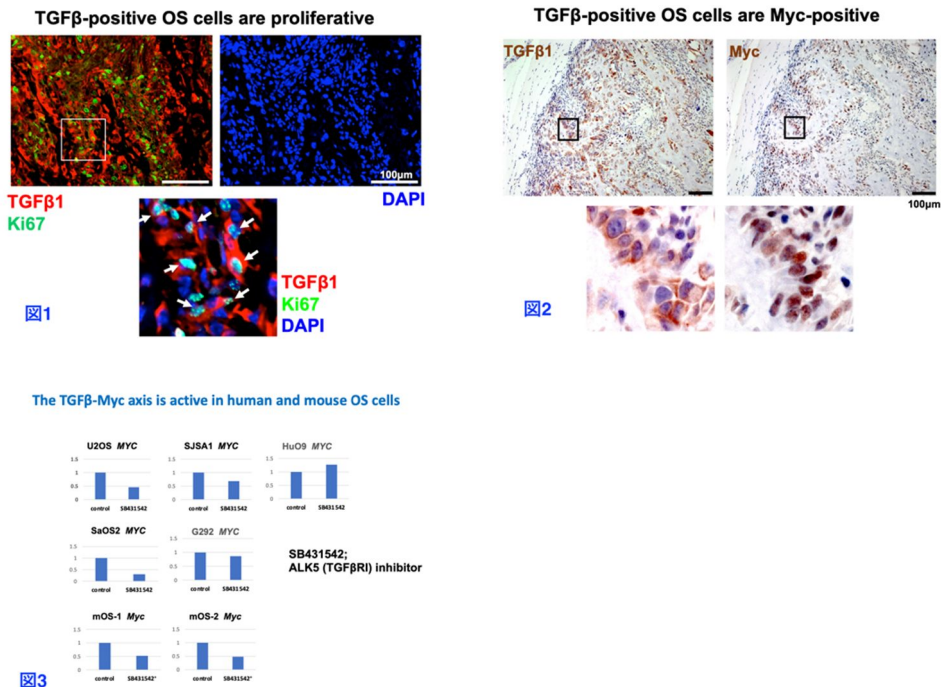
がん抑制遺伝子 p53 の遺伝子変異とがん遺伝子 Myc の過剰発現は、多くのヒトがんの発症・悪性化に関わるゲノム・エピゲノム異常である。これまで私たちは、両異常を特徴とする骨肉腫の発症機序が、p53 破綻に伴う Myc の過剰誘導であることを解明してきた。しかし、Myc を過剰に誘導する具体的な分子機序は不明であった。

2. 研究の目的

OS マウス (Osx-Cre;p53fl/fl) は、骨芽細胞における p53 変異だけでヒト同様の発がんを再現できる。同マウスの解析から、p53 の遺伝子異常が、がん微小環境に由来する炎症刺激を介して、発がんに必要な Myc の過剰発現をもたらすことが示唆されていた。本研究では、p53 破綻下において Myc 過剰発現を誘導する、腫瘍微小環境由来のサイトカインを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

OS マウスが発症した骨肉腫の組織切片を用いて免疫染色を行ったところ、腫瘍マーカー Ki67 陽性の腫瘍細胞において、TGF β の発現が顕著に亢進していた (図 1)。さらに、これらの腫瘍細胞においては、TGF β のエフェクターであるリン酸化 Smad2 に加え、がん遺伝子 Myc も強発現していた (図 2)。OS マウス由来の OS 細胞においては、TGF β 阻害剤によって Myc の発現は顕著に低下する。この傾向は、ほとんどのヒト骨肉腫細胞株においても同様であった (図 3)。OS マウスから TGF β シグナルを包括的に無効化させた OS;Tgfr2fl/+ マウスにおいては、骨肉腫の抑制効果と寿命の延命効果がよりはっきりと見られるようになった。OS マウスに市販の TGF β 阻害剤 (SB431542) を腹腔内注射にて投与すると、延命効果が見られた。以上より、OS マウスにおける骨肉腫発症において TGF β シグナルが必要であることが、生体レベルで遺伝学および薬理的に示された。



TGF β が Myc を過剰発現させる原因として、TGF β 反応性の Myc エンハンサー「m340」を同定している。この m340 を OS マウスから削除した OS;m340 Δ/Δ マウスにおいて、骨肉腫の抑制効果と延命効果が見られている。また、m340 に位置する特定の 1 つの Runx 結合サイトだけを破壊した OS;m340Rmt/mt マウスも延命傾向を示している。以上より、骨肉腫発症を促進する TGF β が、発がん性エンハンサー「m340」を介して Myc の過剰発現を誘導していることが、生体レベルで示された。

4 . 研究成果

本研究では、p53 破綻下の腫瘍微小環境において、TGF β シグナルが亢進し、Myc 過剰発現を誘導する分子機序を明らかにした。すなわち、骨肉腫細胞において、TGF β シグナルの下流で活性化された転写因子群の Runx/Smad 複合体が、TGF β 反応性の Myc エンハンサー「m340」を介して、Myc を過剰に誘導していた。

一方で、p53 破綻下において、腫瘍微小環境由来のサイトカインである TGF β が発がんを誘導する分子機序が明らかになった。TGF β は、発がん初期ではがん抑制的に働く一方で、発がん後期ではがん促進的に働くことが知られるが、その詳細な機序は分かっていなかった。この二層性の機序として、TGF β は p53 が破綻した悪性腫瘍においては炎症促進因子に転化することが示された。また、同因子が Myc エンハンサーを介して直接 Myc を誘導し、発がんを引き起こすことがわかった。p53 破綻と TGF β シグナルの連動による発がん機序は、予後評価から治療に至るまで、がん種をこえた抗がん戦略となる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Kosei Ito, Shohei Otani, and Yuki Date	4. 巻 12
2. 論文標題 p53 Deficiency-Dependent Oncogenicity of Runx3	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1122 ~ 1122
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cells12081122	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yuki Date, Tomoya Ueno, and Kosei Ito
2. 発表標題 p53 deficiency causes Myc dysregulation through a novel TGF β -facilitated promoter switching mechanism to instigate osteosarcoma development
3. 学会等名 American Association for Cancer Research Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

〔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
---------	---------