

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07605

研究課題名(和文) p53を野生型で持つがんにおけるがん化促進的なp53- IER5経路の機能解明

研究課題名(英文) Functional elucidation of the pro-oncogenic p53- IER5 pathway in cancers with wild-type p53

研究代表者

青木 清乃 (Aoki, Kiyono)

国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・特任研究員

研究者番号：10383291

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)：がん化促進的なp53の機能は、p53研究者が注目する最も新しいテーマの1つであり、まさに世界中で現在進行中であり、今後多くの成果が出てくると予想される。Moshe OrenやKaren Vousdenらの研究グループが特にこのテーマに興味を示しており、reviewの中でp53が持つがん化促進について仮説が述べられている(JMCB, 11, pp.539-543, 2019など)。本研究で解析対象とするp53標的遺伝子IER5は、同定されているp53標的遺伝子の中でも、最もがん化促進に直接関わるものであり、本研究を通じて、p53のがん化促進能を世界で初めて解明できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題においては、がんの発生と悪性化・転移・抗がん剤耐性獲得におけるp53と IER5が果たす役割を解析し、「特定のがん種ではp53が野生型のままである理由」の解明を進めた。本研究は、がん抑制遺伝子であるp53の知られざるがん化促進能を明らかにすることで、p53研究の体系や方向、p53を野生型で持つがんの治療・新薬開発を変革させる潜在性を有するものである。

研究成果の概要(英文)：The oncogenic function of p53, which promotes cancer development, is one of the most recent and highly anticipated topics among p53 researchers worldwide. Moshe Oren and Karen Vousden, among other research groups, have shown particular interest in this theme, and hypotheses regarding p53's oncogenic promotion have been presented in reviews such as JMCB, 11, pp.539-543, 2019. The p53 target gene IER5, which is the subject of analysis in this study, is directly involved in promoting cancer development and is one of the identified p53 target genes. Through this study, we have achieved the groundbreaking discovery of p53's oncogenic promotion ability, which has never been elucidated before on a global scale.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：がん p53 がん抑制遺伝子

1. 研究開始当初の背景

肺がん・大腸がんなどのがんではがん抑制遺伝子 p53 の変異が高頻度で認められ、p53 機能喪失ががん化促進において重要な意味を持っていることが明らかになっている。一方で、ほとんど p53 変異が認められないがんもある。これまで、p53 変異がないがんでは p53 機能制御に関わる遺伝子の異常があると考えられてきた。実際に子宮頸がんや肉腫などでは p53 変異はないが、p53 機能制御に問題があることがわかっている。しかし神経内分泌腫瘍・腎がん・メラノーマ・神経膠腫などでは、ほとんどの症例で p53 に変異はなく機能も保持されている。p53 は転写活性化因子であり、多くの p53 標的遺伝子は p53 のがん抑制能の一端を担っている。しかし、近年、p53 標的遺伝子の中には、がん化促進に寄与するものがあることが明らかになってきた。我々が機能を解明した IER5 遺伝子は、その代表的な例である。がん細胞は常に低酸素や栄養不足といったストレスに晒されている。我々は、IER5 が、細胞内ストレスを回避するための代表的分子であるヒートショックプロテイン (HSP) 群のマスターレギュレーターである HSF1 の活性化因子であること、および p53-IER5-HSF1 経路がストレス応答において重要な役割を果たすことを明らかにした (Scientific Reports, 6, 19174; doi: 10.1038/srep19174, 2016)。さらに、p53 が野生型の神経内分泌腫瘍、腎がん、メラノーマ、神経膠腫などのがん部では、正常組織よりも IER5 遺伝子の発現が亢進していること、乳がん・子宮頸がん・食道がん等の様々ながん種の細胞株で IER5 発現抑制により有意に増殖が低下すること、脳腫瘍・肺がん・乳がん等の様々ながん種のデータセットで、IER5 発現亢進群で有意に予後が悪いこと、を明らかにした。これらのことから、IER5 は、HSF1 を介したストレス防御機構を活性化させることで、がん細胞にストレス抵抗性を付与し、がん化を促進すると考えられた。IER5 は p53 標的遺伝子であるため、p53 ががん化促進に寄与する可能性が強く示唆された。

2. 研究の目的

神経内分泌腫瘍・腎がん・メラノーマ・神経膠腫といった特定のがん種では、他のがん種でがん抑制遺伝子として働く p53 が野生型のまま、がん化する。また、これら特定のがん種では、細胞内ストレス回避のマスターレギュレーター HSF1 の活性化因子である IER5 が正常組織よりも多いこと、様々ながん種の細胞株で IER5 発現抑制により有意に増殖が低下することなどから、IER5 が p53 の下流で働くことで、p53 ががん化促進的に働く可能性があること仮説した。本研究では、IER5 ノックアウトマウスを用いた神経内分泌腫瘍発がん・悪性化への関与の検討、および p53/IER5 を不活化した腎がん・メラノーマ細胞株を用いた転移・抗がん剤耐性獲得への関与の検討を行い、p53-IER5 経路のがん化促進への寄与の有無を検証する。

3. 研究の方法

A: NET における p53-IER5 経路の機能解明：我々は IER5 の conventional 及び conditional KO マウスの作製に成功した。さらに、これまでに独自の膵・下垂体・甲状腺の NET のマウスモデルを開発している。これらのマウスは、p53 が野生型の悪性度の高い NET を発症する。そこで、NET のマウスモデルと IER5 欠損マウスを掛け合わせ、p53-IER5 経路がこの腫瘍においてがん化促進的に働くか解析する。

B: ヒト腎がん及び皮膚メラノーマ細胞の転移能と p53、IER5 機能との関連の解析：ヒト腎がん及び皮膚メラノーマの p53 変異は低頻度であることが知られており、がん化・転移に野生型 p53 を必要とする可能性がある。そこで p53 野生型である転移性腎がん・メラノーマ細胞株を用い、p53 あるいは IER5 をノックダウンし、尾静脈移植による肺転移、尾動脈移植による骨転移の系により転移巣形成を評価する。この研究を進めることで、p53 変異がないがん種での、がんの転移を抑制する方法を見出せる可能性がある。

C: 神経膠腫細胞の抗がん剤耐性獲得と p53、IER5 機能との関連の解析：神経膠腫の p53 野生型症例は極めて予後が不良である。抗がん剤治療時に、p53-IER5 経路によって付与されるストレス抵抗性が、がんの治療抵抗性につながり、予後不良となっている可能性がある。そこで、p53 が野生型の神経膠腫株を用い、p53-IER5 経路が抗がん剤耐性に果たす役割を解析する。

4. 研究成果

がん化促進的な p53 の機能は、p53 研究者が注目する最も新しいテーマの 1 つであり、まさに世界中で現在進行中であり、今後多くの成果が出てくると予想される。Moshe Oren や Karen Vousden らの研究グループが特にこのテーマに興味を示しており、review の中で p53 が持つがん化促進について仮説が述べられている (JMCB, 11, pp.539-543,2019, JMCB, 11, pp. 610-614,2019)。本研究で解析対象とする p53 標的遺伝子 IER5 は、同定されている p53 標的遺伝子の中でも、最もがん化促進に直接関わるものであり、本研究を通じて、p53 のがん化促進能を世界で初めて解明できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Megumi Saito, Akane Sada, Masaki Fukuyo, Kiyono Aoki, Kazuhiro Okumura, Yuko Tabata, Yu Chen, Atsushi Kaneda, Yuichi Wakabayashi and Rieko Ohki.	4. 巻 142
2. 論文標題 PHLDA3 is an important downstream mediator of p53 in squamous cell carcinogenesis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Dermatology	6. 最初と最後の頁 1040-1049
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jid.2021.09.007	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 -

1. 著者名 Su Aoze, Tabata Yuko, Aoki Kiyono, Sada Akane, Ohki Rieko, Nagatoishi Satoru, Tsumoto Kouhei, Wang Siyuan, Otani Yuko, Ohwada Tomohiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Elaboration of non-naturally occurring helical tripeptides as p53-MDM2/MDMX interaction inhibitors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/cpb.c21-00238	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 -

1. 著者名 Ylenia Capodanno, Yu Chen, Joerg Schrader, Mitsuhiro Tomosugi, Shoiciro Sumi, Akihiko Yokoyama, Nobuyoshi Hiraoka, Rieko Ohki.	4. 巻 23
2. 論文標題 Cross-talk among MEN1, p53 and Notch regulates the proliferation of pancreatic neuroendocrine tumor cells by modulating INSM1 expression and subcellular localization.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neoplasia	6. 最初と最後の頁 979-992
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neo.2021.07.008	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 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山本 樹、青木 清乃、高野 洋志、山本 采佳、山野 莊太郎、大島 正伸、八尾 良司、渡邊 利雄、田中 知明、大木 理恵子
2. 発表標題 p53標的遺伝子p53PAD5は腸管上皮細胞にストレス抵抗性を付与する
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021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
研究 分担 者	大木 理恵子 (Ohki Rieko) (70356252)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・独立ユ ニット長 (82606)	

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
---------	---------