

平成24年4月25日提出

対象研究テーマ：マウスモデルを用いた消化器がんの発がん分子機序に関する基礎研究

研究期間：2011年4月1日～2012年3月31日

研究題目：がん抑制遺伝子 p53 機能喪失を伴った新規悪性胃がん病体モデルの作製と解析

研究代表者：国立がん研究センター研究所 研究員 大木理恵子

研究成果の概要：

大島正伸教授が作製した消化器がんモデルマウス(K19-Wnt1/C2mE transgenic mouse)は、100%の頻度で胃がん(adenocarcinoma)を発症する。また、この際に生じた癌は、p53 遺伝子は野生型である事がこれまでに判明している。そこで、本研究ではこのマウスを p53 欠損マウスと掛け合わせ、胃がんにおいて p53 遺伝子が持つ機能を解明する。p53 喪失により、がんの悪性化が予測されるが、その悪性化にどのような p53 標的遺伝子群が関わるのか、明らかにしたいと考えている。これまでに p53 を欠損した消化器がんモデルマウス(K19-Wnt1/C2mE transgenic mouse)の作製に成功し、現在詳細な解析を行っている所である。

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：消化器がん、p53、癌の悪性化

1. 研究開始当初の背景

日本人の死因第一位は「癌」であり、癌の克服を目指した研究は大きな社会貢献につながる。分子生物学やゲノム解析の進展を足場に、癌化のメカニズムの解明を目指した癌関連遺伝子（癌抑制遺伝子、癌遺伝子）の研究は大きく進み、多くの重要な遺伝子が明らかにされてきた。しかしながら、肺癌や乳癌のように、研究の比較的進んでいるものでさえ、これまでに明らかにされた遺伝子異常などで説明できるのは一部にとどまっており、大部分のものについては未解決のままである。これからも地道な研究が必要とされるゆえである。

癌抑制遺伝子 p53 は、ヒトの癌で最も高頻度に変異が認められており、p53 による癌抑制機能の解明と p53 研究の癌治療及び診断への応用は、癌克服を考えた上でも、最も重要な到達目標の一つである。p53 は転写因子であり、標的遺伝子を転写誘導することにより、細胞にアポトーシスや細胞周期停止、DNA 修復などを引き起こし、癌化を抑制している。癌では高頻度に p53 の DNA 結合ドメインに変異が検出され、発癌過程において、p53 の転写因子としての機能欠損が重要である事を物語っている。転写因子としての p53 の機能を解明することは癌研究のさらなる進展につながると考え、研究を進めている。

申請者はこれまでに Noxa、Reprimo、AEN や PHLDA3 という新規 p53 標的遺伝子を同定

した。機能未知であったそれぞれの遺伝子の機能を初めて明らかにする事により、p53 がいかにして癌化を抑制するのか明らかにしてきた。p53 機能喪失はがんの悪性化と関わる事が知られるが、その分子的なメカニズムは明らかにされていない。また、特に胃がんにおいて p53 機能喪失がどのような悪性質の獲得につながるのかは未解明である。

2. 研究の目的

本研究により、悪性胃がんの良いモデルマウスを作製するとともに、胃がんの悪性化メカニズムを解明し、胃がん患者と死亡者を減らす事につながる新しい胃がん治療薬／診断薬の開発につながる研究成果を得たいと考えている。

大島正伸教授が作製した消化器がんモデルマウス (K19-Wnt1/C2mE transgenic mouse) は、100% の頻度で胃がん (adenocarcinoma) を発症する。また、この際に生じた癌は、p53 遺伝子は野生型である事がこれまでに判明している。そこで、本研究ではこのマウスを p53 欠損マウスと掛け合わせ、胃がんにおいて p53 遺伝子が持つ機能を解明する。p53 喪失により、がんの悪性化が予測されるが、その悪性化にどのような p53 標的遺伝子群が関わるのか、明らかにしたいと考えている。

本研究により、p53 標的遺伝子群の中から、がんの悪性化を抑制する遺伝子を同定する

事で、それらの遺伝子を標的とした癌治療や診断への応用が期待できる。

3. 研究の方法

① 消化器がんモデルマウス (K19-Wnt1/C2mE transgenic mouse) と p53 欠損マウスを掛け合わせる。p53 を野生型で持つマウス、p53 を持たないマウスから生じたがん組織を採取する。

② p53 を野生型で持つマウス、p53 を持たないマウスから生じたがん組織を採取する。

③ 病理解析、X線 CT 解析、および免疫不全マウスへの移植実験などを行い、悪性胃がんの新規病体モデルとなるこのマウスの組織を詳細に解析する。p53 喪失に伴ったがんの性質の変化を明らかにする。

④ 得られた癌組織より、mRNA を精製し、マイクロアレイ発現解析により、p53 依存性に発現する遺伝子群を同定する。

⑤ 申請者は、ゲノムワイドな p53 結合部位を ChIP-chip 解析により同定している。そこで、p53 依存性に発現する遺伝子の中から、p53 結合が認められる遺伝子、すなわち p53 の直接の標的遺伝子を同定する。

⑥ 同定した遺伝子が、胃がんの発生及び悪性化とどのように関わるか解析する。

4. 研究成果

これまでに消化器がんモデルマウス (K19-Wnt1/C2mE transgenic mouse) 及び p53 欠損マウスを導入し、マウスの掛け合わせを行った。その結果、p53 欠損の消化器がんモデルマウスの作製に成功し、現在詳細な解析を進めている。また、消化器がんモデルマウスが発症した胃がんの p53 は野生型であり、正常な機能を持っている事が明らかになった。さらに、p53 欠損の消化器がんモデルマウスでは、より悪性度が高い胃がんが発症する事が明らかになりつつある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Chikako Ozeki, Tatsuhiro Shibata, Takashi Kohno, Yuichiro Sawai, Koji Okamoto, Jun Yokota, Fumio Tashiro, Seiichi Tanuma, Ryuichi Sakai, Tatsuya Kawase, Issay Kitabayashi, Yoichi Taya and Rieko Ohki[#]. (**#corresponding author**) Cancer susceptibility polymorphism of p53 at

codon 72 affects phosphorylation and degradation of p53 protein. **Journal of Biological Chemistry**, Vol. 286, pp. 18251-18260, 2011.

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

国立がん研究センター研究所・研究員
大木理恵子

(2) 研究分担者

なし

(3) 本研究所担当者

腫瘍遺伝学・教授 大島正伸