

平成 26 年度 金沢大学がん進展制御研究所 共同研究報告書

研究区分		特定共同研究
研究課題		p53-Rb ネットワークによるがん幹細胞代謝制御機構の基盤的研究
研究代表者	所属・職名・氏名	千葉大学大学院医学研究院・准教授・田中知明
研究分担者	所属・職名・氏名	Columbia University・教授・Carol Prives
	所属・職名・氏名	千葉大学大学院医学研究院・助教・鈴木佐和子
	所属・職名・氏名	金沢大学がん進展制御研究所・博士研究員・河野晋
	所属・職名・氏名	金沢大学がん進展制御研究所・博士大学院生・吉田晶代
受入担当教員	職名・氏名	教授・高橋智聡
【研究目的】	p53 と Rb のクロストークによる代謝制御の基盤的研究については、ROS・エネルギー代謝調節など細胞の恒常性維持に重要な役割を果たし、幹細胞性/がん幹細胞性制御と密接に関わる事がわかってきた。加えて、p53KO マウス由来の腫瘍において、Rb 経路をサイレンシングすると、がん幹細胞様の形質を引き起すだけでなく、ES/iPS と同様の代謝変化が生じ、中でもグルタミン代謝が重要であることを突き止めてきた。本共同研究では、これまでの p53-Rb ネットワークの知見を、がん組織や動物モデルの発現解析と密接に結びつけ、がん幹細胞制御の具体的な分子標的の探索と創薬シーズ発掘を目指す。	
【研究内容・成果】	乳癌における癌幹細胞の存在は、増殖、再発、転移、そして治療抵抗性と密接に関与することが知られている。近年では p53 が、癌幹細胞の自己再生・複製や somatic/progenitor 細胞のリプログラミングを抑制することで、乳癌の増殖・進行を防ぐことが報告され注目を集めている。一方で、p53 と共に 2 大癌抑制経路を司る Rb やその上流遺伝子 GATA3 も progenitor 細胞の増殖や悪性化を抑制することが明らかとなり、更には、10%以上の原発性乳がん、p53, GATA3 および PIK3CA にしか体細胞変異が見られないという報告もある。しかしながら、癌幹細胞における、それらの関連性や分子メカニズムは十分に明らかになっていない。そこで、癌幹細胞制御に重要な役割を果たす p53 と GATA3 に焦点をあて、GATA3 結合タンパクの探索的解析、乳がん組織における悪性度・予後への影響を検討した。Sphere assay を用いた癌の悪性度を評価する系より、p53 経路の調節解除が乳がんにおける悪性形質転換に重要な役割を果たすことが示唆された。次に、GATA3-Rb 経路の幹細胞制御機構を明らかにする目的で、LC-MS/MS を用いて GATA3 結合分子の同定を行った。その結果、いくつかの GATA3 転写複合体の会合分子が、乳癌細胞において同定された。その中の一つである、クロマチン複合体関連分子 RuvBL2 に着目した。乳がん患者の GEO database 解析を行った結果、RuvBL2 は、癌の悪性度などで高発現群と低発現群の間に有意な差がみられ、Kaplan-Meier 法にて、高発現群が低発現群に対し累積生存の有意な短縮を認めた。これらの結果は、p53 や GATA3 の癌抑制作用のひとつとして、癌幹細胞性の悪性形質抑制のメカニズムが示された。また、MS 解析により GATA3 結合タンパク、RuvBL2 を同定した。RuvBL2 は GATA3 の抑制機能を負に阻害することで癌促進的に働く可能性が示され、実際に、ヒト乳がん患者の予後悪化に関与していることが示唆された。現在これらの、p53 と GATA3/RuvBL2-Rb システムが、脂質合成経路やグルタミン代謝制御とどのように関わっているか、さらにそれらがどのように乳癌における幹細胞性性質(スフィア形成能)を制御しているかを解析している。	
【成果等】	【主な論文発表】 - Hosokawa, H., Kato, M., Tohyama, H., Tamaki, Y., Endo, Y., Kimura, M. Y., Tumes, D. J., Motohashi, S., Matsumoto, M., Nakayama, K. I., Tanaka, T., and Nakayama, T.: Methylation of Gata3 at Arg261 regulates transactivation of the <i>Il5</i> gene in T helper 2 cells. <i>J Biol Chem.</i> (査読有) 橋本直子、田中知明 p53 と老年疾患, <i>医学のあゆみ</i>, 253 (9):15107-1512. (2015)	
	【学会発表】 - 中山哲俊、鈴木佐和子、橋本直子、永野秀和、小田瑞穂、松本雅記、横手幸太郎、田中知明 (2014) 癌幹細胞制御を目指した転写因子 p53 と GATA3 の機能的役割と乳癌における予後・悪性度との関わり。第 73 回日本癌学会学術総会、9 月 25 日、横浜。 - 鈴木佐和子、池田和博、井上聡、鈴木穰、菅野純夫、横手幸太郎、田中知明 (2014) - Mitochondrial GLS2 regulates pluripotency in human ES/iPS cells through the control of glutamine metabolism. ミトコンドリア分子 GLS2 のヒト ES/iPS 細胞におけるグルタミン代謝を介した幹細胞制御機構。第 73 回日本癌学会学術総会、9 月 26 日、横浜。	
	【その他特筆事項】 なし	