

大腸がん転移を誘導する p53 遺伝子変異を発見

金沢大学ナノ生命科学研究所／がん進展制御研究所の中山瑞穂助教，大島正伸教授，ソウル大学の Seong-Jin Kim 教授の共同研究グループは，p53 遺伝子の特異的な変異パターンによる大腸がんの肝転移促進機構の解明に成功しました。

がん細胞の増殖を抑制する p53 遺伝子は，多くのがんで変異が認められており，その機能欠損により発がんを促進する重要な「がん抑制遺伝子」と考えられています。一方で，アミノ酸変異により新しい機能を獲得した変異型 p53 は，積極的に発がんに関与することも報告されています。この変異は Gain-of-Function (GOF) 型変異と呼ばれます。研究グループでは，マウス腸管がん由来のオルガノイドの移植により，ヒトの大腸がん肝転移を再現するモデルを開発し，p53 の機能欠損と GOF 型変異の双方の組み合わせが転移巣形成を誘導することを明らかにしました。

【研究の背景】

がんは遺伝子の病気と言われるように，遺伝子変異の蓄積が原因となって発生します。その中でもがん細胞増殖を抑制する p53 遺伝子は，多くのがんで変異が認められる重要な「がん抑制遺伝子」として知られています。一方で，遺伝子変異によりアミノ酸配列が変化した変異型 p53 は，新規に発がん促進機能を獲得していることが知られており，Gain-of-Function (GOF) 型変異と呼ばれています。しかし，本来の p53 によるがん抑制機能の欠損と GOF 型変異 p53 による作用が，どのように相関して発がんや悪性化の促進に関わっているのかは，未だ報告がありませんでした。生体内でのがん細胞悪性化を再現するモデルが開発されていなかった事が，研究が進まない大きな理由の 1 つと考えられます。

【研究成果の概要】

本研究グループでは，これまでに大腸がん発生に重要な 4 種類の遺伝子変異をマウス腸管上皮細胞に導入し，転移能を獲得したオルガノイドを樹立しました。オルガノイドを構成するがん細胞は対立染色体上の片側の p53 遺伝子に GOF 変異が導入されており，もう一方には野生型 p53 遺伝子が残っています。オルガノイドをマウスに移植して形成される肝転移巣の解析により，野生型 p53 遺伝子を欠損したがん細胞が選択的に転移再発している事を突き止めまし

た (図 1)。

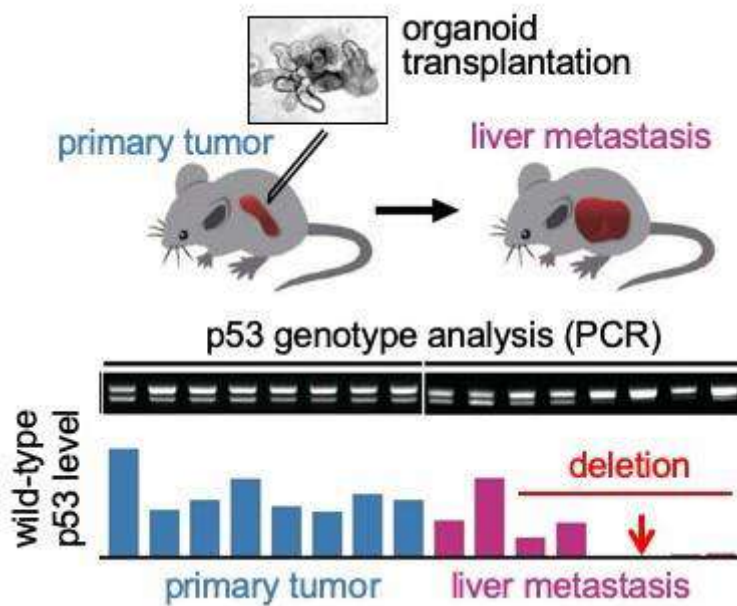


図 1. 肝臓に転移したがん細胞の遺伝子分析結果

大腸がん由来のオルガノイドをマウスの脾臓に移植し (上), 肝臓に転移したがん細胞の p53 遺伝子の状態を PCR 解析した。その結果, 転移したがん細胞のほとんどが野生型 p53 を欠損していることが明らかとなった (下)。

また, オルガノイドの解析により, GOF 型変異 p53 の発現に加えて野生型 p53 遺伝子を欠損したがん細胞は, オルガノイド構造が著しく変化し, 転移組織での生存率が顕著に高くなることが, 転移巣形成促進に作用すると考えられました。さらに, 遺伝子発現解析により, 以上の特異的な p53 変異パターンが幹細胞性と炎症/増殖に関するシグナルの亢進を誘導し, それが転移を促進する可能性が考えられました (図 2)。

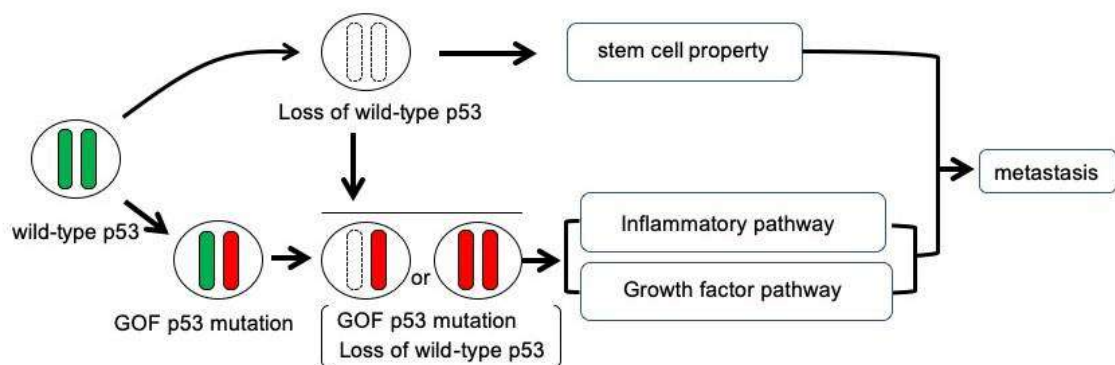


図 2. p53 変異パターンとがん転移の関係

野生型 p53 の欠損と、p53 の G0F 型変異の組み合わせは、幹細胞性の獲得と炎症/増殖に関するシグナルの亢進を誘導し、がんの転移を促進すると考えられる。

大腸がんに限らず、多くのがん組織では p53 の G0F 型変異が検出され、悪性化が進行したがん細胞では野生型 p53 が欠損しています。それぞれの現象ががんの悪性化に関係していると考えられていますが、本研究ではそれらの相互作用が転移促進の鍵になることを初めて明らかにしました。

【今後の展開】

これらの知見は、変異型 p53 機能を抑えることでがん転移を抑制する可能性を示しており、新しい大腸がんの転移予防・治療薬の開発に活用されることが期待されます。

論文情報

タイトル Loss of wild-type p53 promotes mutant p53-driven metastasis through acquisition of survival and tumor-initiating properties

雑誌 Nature Communications

DOI 10.1038/s41467-020-16245-1

日本語発表原文 <https://www.kanazawa-u.ac.jp/rd/79858>

文 JST 客観日本編集部