

## 順天堂大学 研究基盤センター 共同研究・研修室

私たちの研究室では、以下の2つのテーマに関する研究を通して、新規のがん治療法開発を目指しています。

テーマ1：幹細胞とがん細胞の接点

テーマ2：ジストロフィン遺伝子の解析

### テーマ1：幹細胞とがん細胞の接点

幹細胞は、複数の細胞に分化できる多能性を持ち、未分化な状態においては自己複製（多能性を維持したまま増殖すること）を行う細胞であり、自己複製と分化を繰り返すことによって体内の色々な組織や臓器を作り出しています。再生医療への応用が期待されている ES 細胞や iPS 細胞も幹細胞の1つです。実は、がん組織においても幹細胞のような性質を持つ細胞（「がん幹細胞」と呼ばれます）が存在していて、がんの発生ではこのがん幹細胞が自己複製と分化を繰り返して様々ながん細胞を含んだがん組織を作り出していると考えられています。

私たちは ES 細胞とがん細胞の間に見られる高い類似性に着目して研究を進めています（図1）。がん細胞と同様に ES 細胞もマウスに移植すると腫瘍を形成します（ただし、がん細胞が悪性腫瘍を形成するのに対して、ES 細胞は良性腫瘍を形成します）。また、普通の細胞は寿命があって、ある一定の回数だけ増殖すると増殖が止まってしまうのに対して、ES 細胞やがん細胞は半永久的に増殖ができます。また、普通の細胞よりも早いペースで増殖します。

ES 細胞とがん細胞の間の類似性から、私たちは ES 細胞の増殖においてもがん遺伝子が働

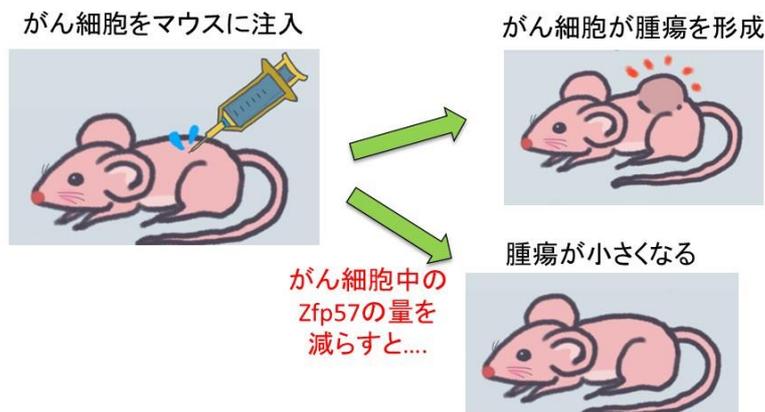


図2 Zfp57の発現を抑制したがん細胞は腫瘍の形成能力を失う

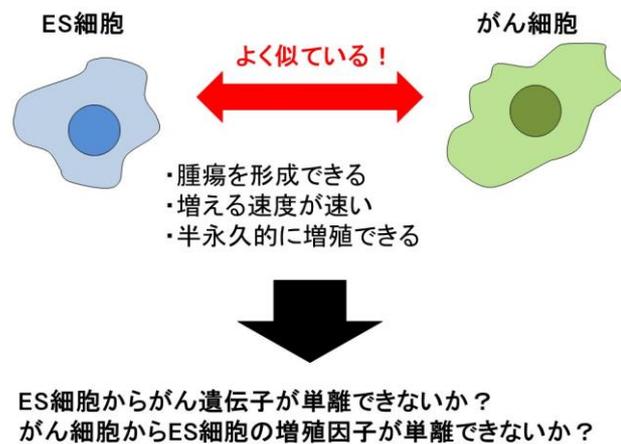


図1 ES細胞とがん細胞

いていると考えて、ES 細胞に発現している遺伝子の中からがん遺伝子を探しています。その結果、実際に ES 細胞に発現している Zfp57 と呼ばれる転写因子を新規のがん遺伝子として同定することに成功しました（図2）。

現在は Zfp57 ががん遺伝子

として働く分子機構の解析を進めるとともに、ES細胞に発現している新たながん遺伝子の探索を行っています。

## テーマ2：ジストロフィン遺伝子の解析

ジストロフィン (DMD) 遺伝子は、遺伝性の進行性骨格筋消耗性難病であるデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) の原因となる遺伝子です。近年、骨格筋から発生する腫瘍で DMD 遺伝子への変異が検出されたことから、この遺伝子はがん抑制遺伝子として認識されるようになりました。現在、ジストロフィンの遺伝子や転写産物に焦点を当てた 2 つのプロジェクトが進行中です。

### #mdx マウスに生じた腫瘍のメタボロミクス解析

1 つ目のプロジェクトは、デュシェンヌ型筋ジストロフィーのモデルマウス (mdx) に生じた腫瘍におけるメタボロミクス (代謝物を網羅的に解析すること) を調査するプロジェクトです。mdx マウスでは腫瘍が自然発生することが報告されています (図 3)。また、私たちはデュシェンヌ型筋ジストロフィーの患者においても様々な腫瘍が自然発生していることを確認しています。しかし、そのメカニズムは明らかではありません。さらに、この腫瘍の増殖に寄与する代謝物も明らかになっていません。そこで私たちは 6 匹の mdx マウスを作製したところ、約 17~22 週後に様々な腫瘍が自然に発生する

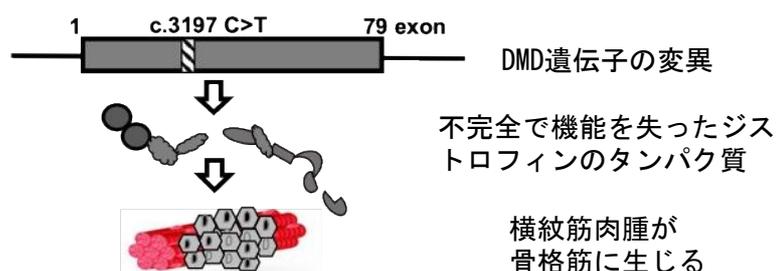


図3 ジストロフィンの欠損とmdxマウスにおける腫瘍発生

ことを観察しました。そのうちの 1 匹の腫瘍について様々な代謝物の量を解析して骨格筋と比較したところ、両者の間で違いが認められました。現在、この結果をもとに、腫瘍の増殖や転移に関係すると考えられる代謝物を探しています。

### #選択的スプライシングの解析とアンチセンスオリゴヌクレオチドによる調節

横紋筋肉腫 (RMS) は、骨格筋の前駆細胞から発生する世界で最も一般的な小児がんです。デュシェンヌ型筋ジストロフィー関連遺伝子であるジストロフィンの機能不全は、RMS の腫瘍の成長と転移に関与しており、それゆえ RMS の腫瘍抑制因子および抗転移因子であると考えられています。私たちは、ジストロフィン遺伝子の mRNA 前駆体のスプライシングにおけるイントロンリテンション (IR) がジストロフィンのタンパク質の機能不全につながり、RMS の腫瘍抑制を促進する因子や薬剤を減少させている可能性があることから、このスプライシング機構を研究することによって分子標的治療法の開発を目指しています (図 4)。

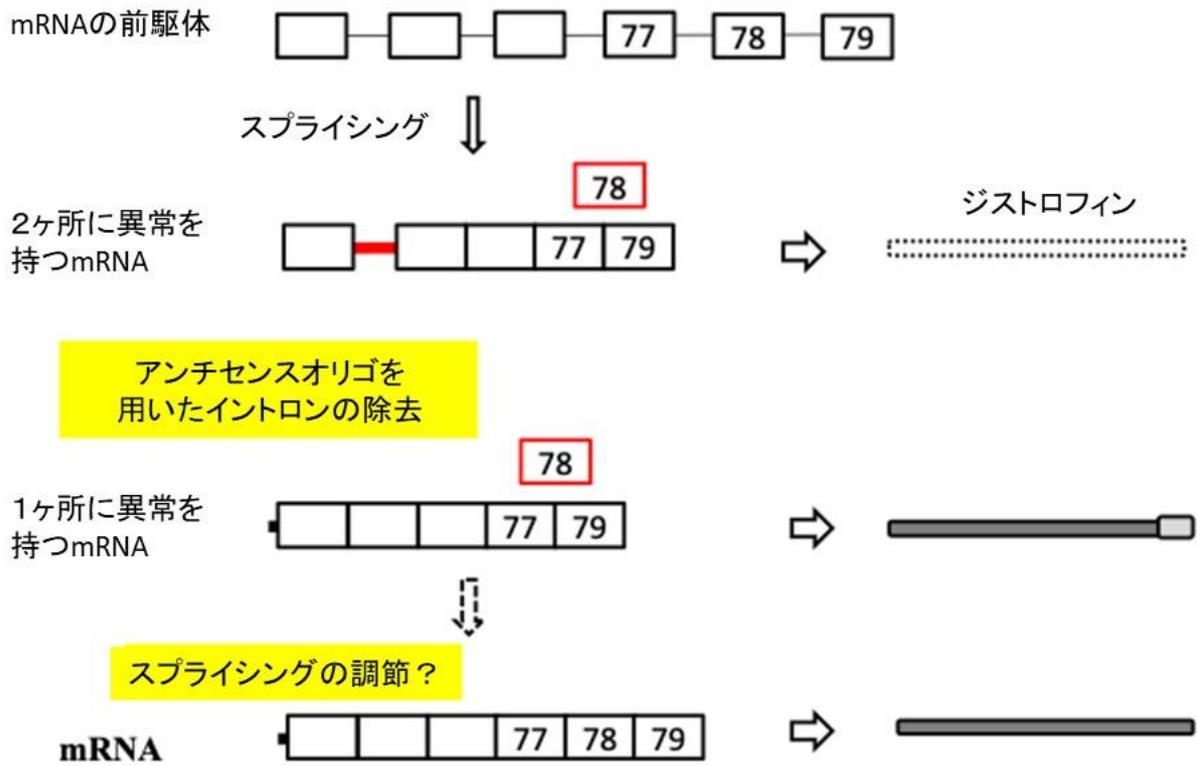


図4 横紋筋肉腫におけるジストロフィン遺伝子の異常をアンチセンス治療で回復させる方法