



## 2. 研究手法・成果

家族性大腸腺腫症という遺伝性疾患では大腸ポリープが多発し、ほぼ 100%の患者で大腸がんが発症します。その原因遺伝子は APC という遺伝子です。APC 遺伝子に変異のあるマウス (*Apc<sup>Min</sup>* マウス) は、ヒトと同じように腸管に多数のポリープが形成されるため、大腸がんモデルマウスとして用いられています。このマウスにおいてナルディライジン遺伝子を全身でノックアウトしたところ、驚くべきことにポリープ形成はほぼ完全に抑制されました。対照マウスは腸管ポリープが原因で生後 40 週以内に全て死亡してしましますが、ナルディライジンを欠損したマウスは全て 40 週以降まで生存しました。次に腸管の上皮細胞のみで特異的にナルディライジンが欠損したマウスを作製したところ、全身欠損マウスと同様にポリープ形成が抑制されたことから、ポリープ形成には腸管上皮細胞のナルディライジンが重要であることがわかりました。

一方腸管上皮でナルディライジンの発現が増加しているマウスを作製して検討したところ、対照マウスと比較してさらに多くのポリープ形成が生じること、生後 25 週以内に全て死亡することがわかりました。以上から、腸管上皮のナルディライジンの量に比例してポリープ形成が増加することがわかりました。腸管ポリープの組織を調べたところ、ナルディライジン発現の増加に伴い細胞死 (アポトーシス) を来した細胞の数が減少しており、アポトーシスの重要な調節因子である p53 の発現も低下していることがわかりました。

p53 は、細胞のがん化の原因となる DNA 損傷などを修復する機能、がん化してしまった細胞のアポトーシスを誘導する機能などを有していることから、ゲノムの守護神とよばれています (図)。P53 の発現は、アセチル化という修飾によって安定化することがわかっており、その調節には HDAC という脱アセチル化酵素が重要な役割を果たすことがわかっています。大腸がんの細胞を用いて検討したところ、NRDC の発現を抑制すると HDAC による脱アセチル化が減少し、p53 のアセチル化が亢進してその発現が安定化することがわかりました (図)。P53 発現が安定化、上昇することでアポトーシスが誘導され、その結果大腸がんの発症・進展が抑制されることが示唆されました。

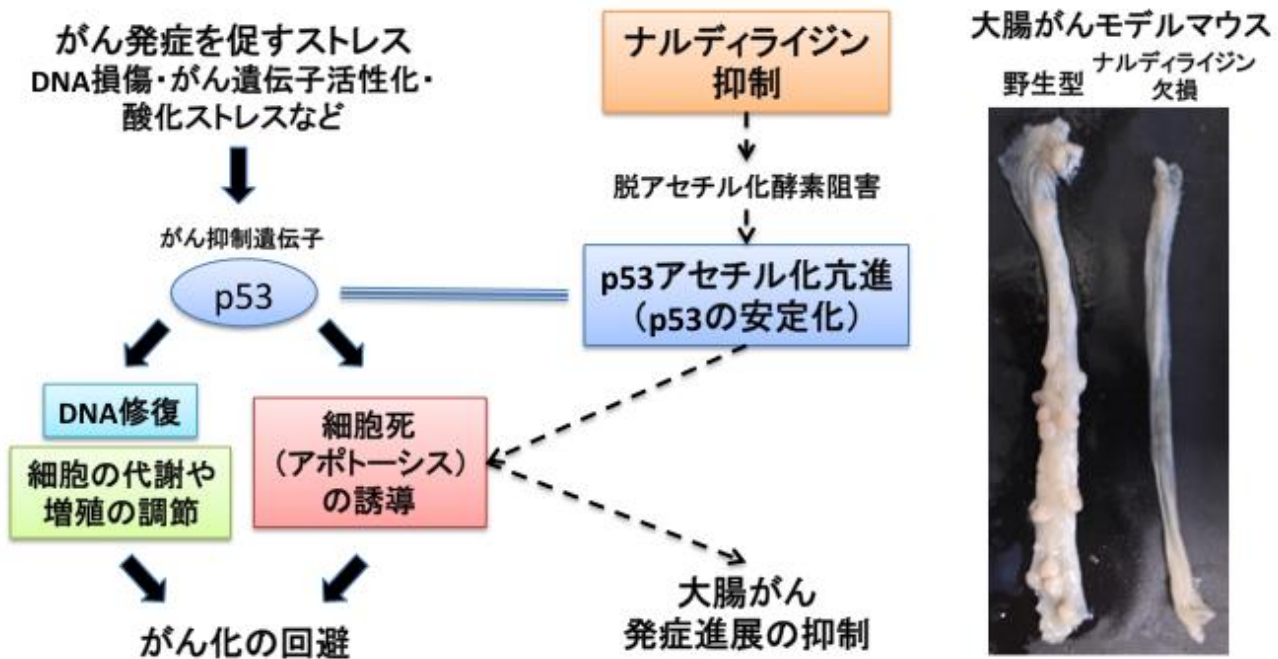
## 3. 波及効果、今後の予定

本研究では、大腸がんモデルマウスを用いて、腸管上皮のナルディライジンを抑制すると大腸がん進展が抑制され、逆にナルディライジンを増やすと大腸がん進展が促進されることを示しました。また、ナルディライジンが p53 の調節因子であることも初めて明らかになりました。P53 は代表的ながん抑制因子のひとつであり、多くのがんにおいて重要な役割を持つことが示唆されています。さらにナルディライジンが他の種類のがん、たとえば胃がんや肝細胞がんにおいて重要な役割を果たすこともわかっています。本研究の成果を基盤とし、P53 の新調節因子であるナルディライジンを標的にした新たな治療法が開発されることが期待されます。

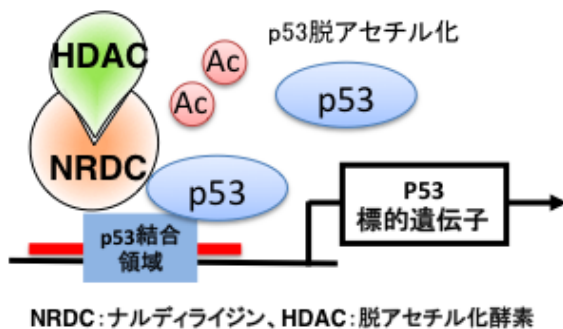
## 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会・文部科学省 科研費 (基盤 B, 挑戦的萌芽)、日本医療研究開発機構、高松宮妃癌研究基金、上原記念財団、武田科学振興財団、内藤記念科学奨励金、小野医学研究財団の支援を受けて実施されました。

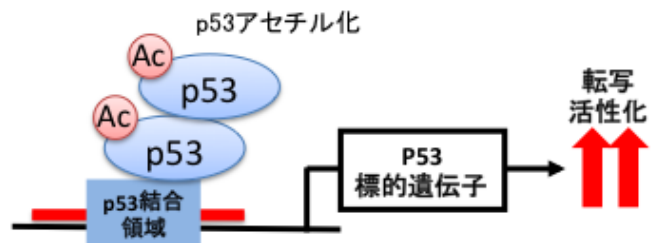
<イメージ図>



ナルディライジンあり



ナルディライジンなし



<論文タイトルと著者>

タイトル : Nardilysin controls intestinal tumorigenesis through HDAC1/p53-dependent transcriptional regulation

著者 : Keitaro Kanda, Jiro Sakamoto, Yoshihide Matsumoto, Kozo Ikuta, Norihiro Goto, Yusuke Morita, Mikiko Ohno, Kiyoto Nishi, Koji Eto, Yuto Kimura, Yuki Nakanishi, Kanako Ikegami, Takaaki Yoshikawa, Akihisa Fukuda, Kenji Kawada, Yoshiharu Sakai, Akihiro Ito, Minoru Yoshida, Takeshi Kimura, Tsutomu Chiba, Eiichiro Nishi and Hiroshi Seno

掲載誌 : JCI Insight DOI : 10.1172/jci.insight.91316)