
膵臓がんが発生する新たなメカニズムを解明

遺伝子変異とは異なるがんの原因

ポイント

- 初期化の最初の段階として分化細胞の特徴が失われる脱分化^{注1}がある
- 膵臓がんの遺伝子変異に加えて部分的な初期化を起こすことで初めてがん化した
- 膵臓がんの発症には脱分化に伴うエピジェネティック^{注2}な変化が重要

1. 要旨

柴田博史 特別研究学生(元 京都大学 CiRA, 岐阜大学大学院医学系研究科)および山田泰広 教授(元 京都大学 CiRA, 現 東京大学医科学研究所、AMED-CREST)らの研究グループは、膵臓がんが発生するメカニズムとして、遺伝子変異以外のメカニズムを解明しました。

体細胞から iPS 細胞へと変化する初期化の過程では、遺伝子の変化を伴わないエピジェネティックな変化によって細胞の性質が大きく変化します。まず元の細胞で働いていた遺伝子の働きが弱くなる脱分化が起こり、更に初期化が進むと多能性を持つ細胞(iPS 細胞)へと変化します。がん細胞が発生する際にも、脱分化に似た状態が生じていることが知られています。山田教授らのグループは、がんの原因となる代表的な遺伝子である Kras や p53 の変異によって誘導される膵臓がんを対象として、膵臓の細胞を部分的に初期化することで脱分化を起こし、がん発生に与える影響を検証しました。膵臓の細胞を脱分化すると、膵臓の細胞を特徴づける遺伝子の働きが一時的に抑制されました。これは膵臓がんの危険因子の一つとされる膵炎で見られる現象に似ていました。Kras 遺伝子に変異を持つマウス、あるいは Kras と p53 遺伝子に変異をもつマウスでは、がんの代表的な細胞内シグナル伝達^{注3}に関わるタンパク質である ERK が十分に活性化されておらず、膵臓がんには至りませんでした。Kras 変異マウスに一時的に初期化因子を働かせて膵臓細胞を脱分化させると、ERK が活性化され、膵臓がんを形成しました。こうした結果から、脱分化に伴うエピジェネティックな変化が膵臓がんの発生に重要な役割を果たしていると考えられます。

この研究成果は 2018 年 5 月 25 日 18:00 (日本時間)に「Nature Communications」で公開されました。

2. 研究の背景

体の中に存在する細胞は、それぞれ種類ごとに特徴的な遺伝子群が働いており、細胞ごとの性質を決めています。体細胞から iPS 細胞を作る際には、体細胞の性質に重要な遺伝子の働きが弱まる脱分化という過程を経ます。その後さらに初期化因子が働くことで、次第に多能性をもった iPS 細胞へと変化していきます。

一方、がん細胞ができる際にも、体細胞からの脱分化が関与していることがあるとわかっています。山田教授らの研究グループは、不完全な初期化(脱分化)を起こすことで、小児がんの 1 種である腎芽腫に似た状態をつくることに成功しましたことを以前に報告しています(CiRA ニュース: [2014 年 2 月 14 日 遺伝子の変異によらないがん化の仕組みを解明 iPS 細胞技術の応用](#))。一般的にがんは遺伝子変異が原因であることが知られていますが、脱分化もがんを生じさせる要因の一つとなることが示唆されました。

膵臓がんは日本における主要ながんの一つであり、早期発見が難しく、予後が悪いことで知られています。中でも大半を占めるのが膵管腺癌(PDAC:pancreatic ductal adenocarcinoma)です。Kras などの遺伝子に変異が生じると、細胞内のシグナル伝達物質である ERK が異常に活性化されます。この状態が続く

と、膵上皮内腫瘍性病変 (PanIN: Pancreatic intraepithelial neoplasia) となり、さらに進行すると最終的には PDAC に至ります。

今回の研究では膵臓がんの形成が、Kras などの遺伝子変異のみではなく、脱分化することによって促進されることを明らかにしました。

3. 研究結果

1. 遺伝子変異だけでは膵臓がんにならない

研究グループは、Kras や p53 の変異を持ったマウスをつくり、6 週齢の段階で膵臓の様子を観察しました。Kras に変異を持ったマウス (KC) や Kras および p53 に変異を持ったマウス (KPC) では、一部の細胞で ERK の活性化 (pERK) が見られ、PanIN が観察されましたが、大部分は pERK が検出されず、組織の形態も正常でした。Kras および p53 に変異をもったマウス (KPC) では、8 週齢で一部 PDAC が確認されましたが、限られた範囲でした (Fig. 1)。以上の結果から、Kras や p53 の遺伝子変異だけでは膵臓がん化するには不十分であると考えられます。

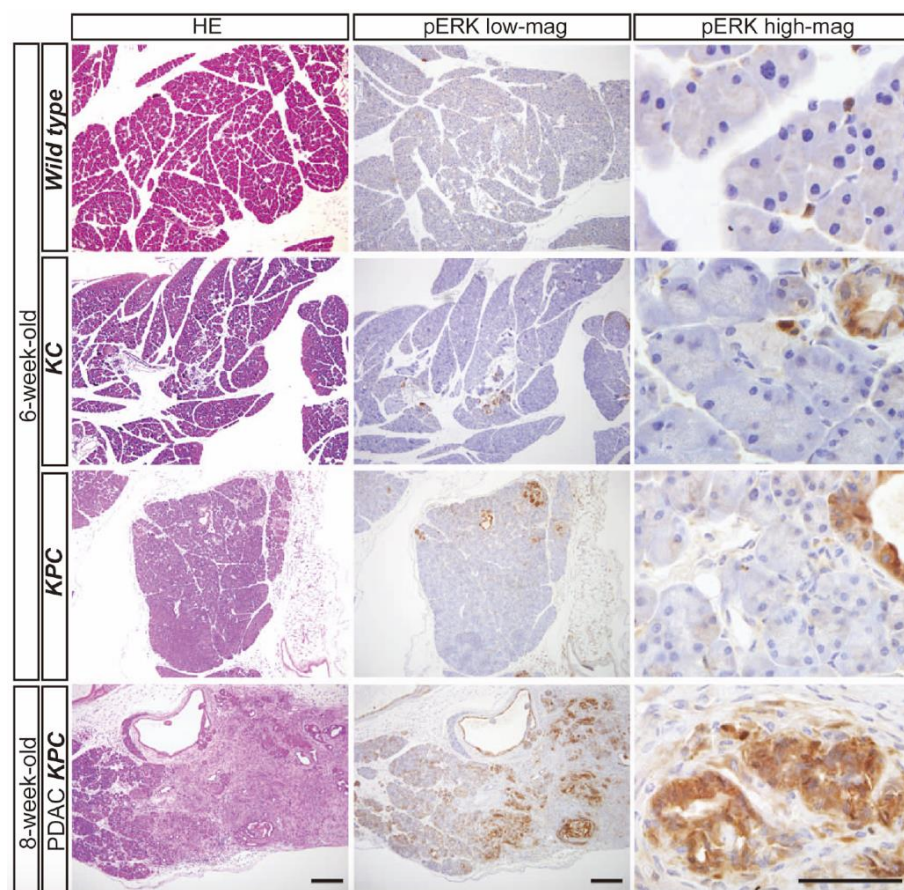


Fig. 1 遺伝子変異を持ったマウスの膵臓の組織染色

HE: ヘマトキシリン・エオシン染色。

pERK: 活性化型の ERK (low-mag は低倍率、high-mag は高倍率で観察したもの)。茶色に染まる。

図中のスケールバーは 200 μm (HE、pERK low-mag) および 50 μm (pERK high-mag) を表す。

2. 脱分化と遺伝子変異を組み合わせると膵臓がんになる

膵臓でのみ初期化因子(OSKM: Oct3/4, Sox2, Klf4, c-Myc)を一時的に働かせ、途中から働きを止められるマウスを作製しました。このマウスを使い、膵臓の細胞を一時的に初期化(脱分化)したところ、遺伝子変異がないマウス(C-OSKM)では特に異常は見られませんでした。Kras 遺伝子に変異があるマウス(KC-OSKM)には組織全体で線維化が起こり(図中の色が薄くなっている部分)、PanIN や PDAC が混ざった状態で見られました(Fig. 2)。さらに p53 遺伝子も変異したマウス(KPC-OSKM)の膵臓で脱分化を行うと、PDAC が多数見られ、更にがん化が進行していることがわかりました。このことから、Kras や p53 の変異だけではなく、部分的な初期化を行うことで初めてがん化が進行することがわかりました。

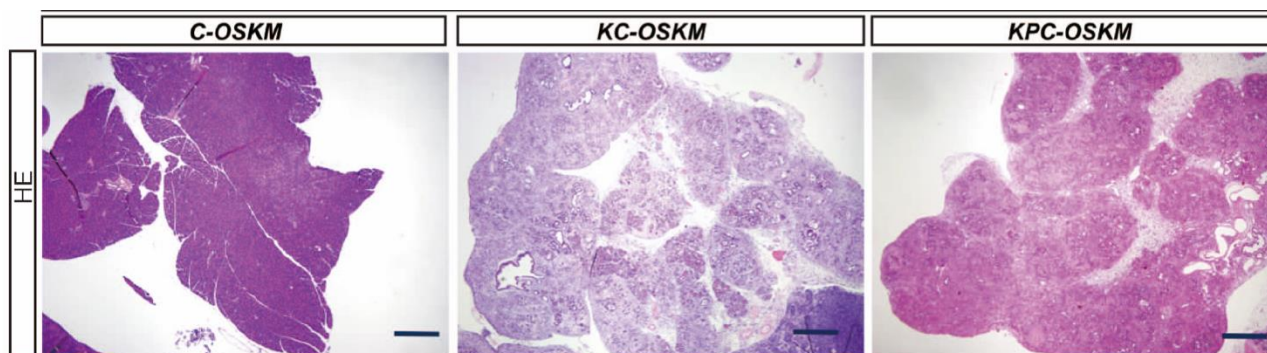


Fig. 2 脱分化を起こしたマウスの膵臓

マウスの膵臓をヘマトキシリン・エオシン(HE)染色した像。4週齢のマウスに3日間のみ初期化因子を働かせ、その後1週間初期化因子を働かないようにすることで、脱分化させている。遺伝子変異のないマウス(C-OSKM)では特に異常は見られないが、Kras 遺伝子に変異があるマウス(KC-OSKM)では組織全体で線維化が見られる。Kras と p53 遺伝子に変異があるマウス(KPC-OSKM)ではさらにがん化が進行している。図中のスケールバーは 500 μ m

4. まとめ

今回の研究では、遺伝子の変化を伴わずに細胞の働き方を変化させる、iPS 細胞技術(初期化技術)を使うことで、エピジェネティックな変化をマウス体内で引き起こしました。これまで、がんの主要因として遺伝子変異ばかりが注目されてきましたが、小児がんの一種である腎芽腫においてエピジェネティックな変化ががん化の原因の一つであることが示されていました。今回は成人が発症する代表的ながんである膵臓がんの発生においても遺伝子変異だけではなくエピジェネティックな変化が、重要であることがわかりました。今後さらなるがんのメカニズムの解明に貢献できると期待されます。

5. 論文名と著者

○ 論文名

“In vivo reprogramming drives Kras-induced cancer development”

○ ジャーナル名

Nature Communications

○ 著者

Hirofumi Shibata^{1,2}, Shingo Komura¹, Yosuke Yamada^{1,3}, Nao Sankoda¹, Akito Tanaka¹, Tomoyo Ukai¹, Mio Kabata¹, Satoko Sakurai¹, Bunya Kuze², Knut Woltjen^{1,4}, Hironori, Haga³, Yatsuji Ito², Yoshiya Kawaguchi¹, Takuya Yamamoto^{1,5}, and Yasuhiro Yamada^{1,5,6}

○ 著者の所属機関

- 1 京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)
- 2 岐阜大学大学院医学系研究科
- 3 京都大学医学部附属病院
- 4 京都大学白眉センター
- 5 日本医療研究開発機構 AMED-CREST
- 6 東京大学医科学研究所

6. 本研究への支援

本研究は、下記機関より支援を受けて実施されました。

- 日本医療研究開発機構 (AMED)
次世代がん医療創生研究事業 (P-CREATE)「異分野先端技術融合による薬剤抵抗性を標的とした革新的複合治療戦略の開発」
革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST)「時空間老化制御マウスを用いた細胞老化が及ぼす個体生命機能の理解」
国際科学技術共同研究推進事業 (戦略的国際共同研究プログラム・SICORP)「細胞移植治療の実現に向けた細胞アイデンティティ制御」
再生医療実現拠点ネットワークプログラム「iPS 細胞研究中核拠点」
- 日本学術振興会 科学研究費補助金
- 高松宮妃癌研究基金
- 武田科学振興財団
- 内藤記念科学振興財団

7. 用語説明

注 1) 脱分化

分化して役割が決まっていた細胞が、その特徴をなくして未分化な状態へと変化すること。

注 2) エピジェネティック

DNA の塩基配列の変化に依存せず、表現型や遺伝子発現量を変化させる仕組みに関する学問領域のことをエピジェネティクスという。細胞は分化をするに従って持っているゲノムのうちのよく使う遺伝子は読み出しやすいように、使わない遺伝子は深くしまい込むような修飾を行い、細胞分裂の際にもこの修飾が維持される。細胞の種類によって修飾の状態に特徴が見られる。こうした修飾の状態が変化することをエピジェネティックな変化という。

注 3) 細胞内シグナル伝達

周囲の環境にあわせて働きを変化させるために、細胞内において行われる情報伝達。多くはタンパク質がスイッチとして機能しており、リン酸化によって活性が切り替えられる。