

上皮細胞の本来の性質を守る新たな分子メカニズムを発見

～がんの悪性化阻止や iPS の安全性に重要な可能性を示唆～

ポイント

- ・がん抑制タンパク質 p53^{*1} は、がん細胞の上皮性維持に必要な場合と必要でない場合がある。
- ・その違いは、上皮細胞らしさを決める E-カドヘリン遺伝子座への p53 の結合有無と関連する。
- ・がんや上皮組織再生の研究で考慮されるべき細胞形質維持メカニズムの多様性の存在を示唆。

概要

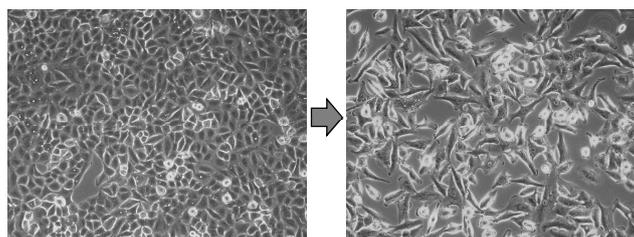
北海道大学大学院医学研究院の佐邊壽孝教授・及川 司講師らの研究グループは、代表的ながん抑制タンパク質である p53 の新たな機能を発見しました。ヒトのがんの 80%以上は、皮膚や粘膜などの上皮組織に由来します。上皮がんがまわりの組織に入り込んだり（浸潤）、血液などに流され他の臓器に移動したり（転移）、薬剤耐性能力を獲得したりすることには、本来の上皮性が消失し、間葉^{*2}的性質を獲得することが大きく関与します。この過程は上皮-間葉転換（EMT）と呼ばれ、EMT を起こした上皮細胞は安定な形態を失いばらばらになり、高い運動性と浸潤性を獲得します（下図）。

p53 は代表的ながん抑制タンパク質であり、ヒトのがんの半数以上に p53 遺伝子変異が認められます。これまでは、p53 正常機能が失われると、小さな RNA 成分を介して上皮細胞形質安定性を司る E-カドヘリンなど一連の遺伝子発現が低下し、EMT が引き起こされるとされていました。一方、それだけでは説明できない現象があることを多くの研究者が観察していましたが、具体的な解析法や研究法に行き詰まりがありました。

今回及川講師らが発見した機能は、これまでの予想を超えたものであり、p53 が E-カドヘリン遺伝子の発現調節部位に直接結合し、当該領域を取り巻くヒストン修飾状態^{*3} を制御するというものです。同時に、上皮細胞としての本来の性質の維持をこのような p53 機能に依存しない上皮細胞も存在することを明らかにしました。この研究成果は、東京大学大学院新領域創成科学研究科の鈴木 穰教授との共同研究であり、国際的がん遺伝子発現データベース解析も駆使しています。

今回の研究は、長期に培養されたがん細胞や非がん化細胞でなされたものなので、長期培養による細胞の人工的変化が関与している可能性は拭いきれません。及川講師らは、今回の成果が実際にヒトの正常細胞や組織、培養していないがん細胞にも適用できるか確認を進めています。本成果が生体に普遍的なものであるならば、がんの悪性度進展だけではなく、iPS 技術などを用いる再生医療においても深く考慮されるべき、未知の分子メカニズムが存在することになります。

本研究は、英国時間 2018 年 1 月 25 日（木）公開の Scientific Reports に掲載されました。



上皮-間葉転換（EMT）の様子（左 … 正常な上皮細胞，右 … 間葉的性質を獲得した細胞）

【背景】

ヒトのがんの80%以上が上皮組織由来ですが、がんが悪性化していくと、少なくとも一過的に上皮組織としての性質(上皮形質)を失い、間葉形質を獲得(上皮-間葉転換, EMT)することが知られています。EMTは、がん細胞が移動したり(運動能)、浸潤したり、薬剤耐性を持ったりする能力を与えることが知られています。

EMTを経たがん細胞は、もともとその細胞が位置していた原発巣を離れ、血液の循環等を担う脈管系から全身に広がり、やがて遠隔転移すると考えられています。現状ではこの過程を阻害できる有効な手だてはありません。脈管系への侵入前にはがん組織を取り除くことが唯一の方法ですが、EMTは細胞のがん化が進行する前にも起こり、がんの早期発見とその切除だけでは解決策となりません。従って、上皮細胞がその本来的な性質を保つ仕組みの根本的な理解が必要です。

がん抑制タンパク p53 は様々な分子の転写を司る転写因子*⁴であり、がんの半数以上は正常 p53 を失っていることが知られています。上皮細胞が正常 p53 を失うと、小さな RNA 成分を介して別の転写因子(ZEB1, SNAI1 など)の発現が上昇し、上皮細胞間接着に重要な働きをするタンパク質である E-カドヘリンの発現が低下し、EMT が起こることが報告されていました。しかし、複数のヒト由来がん細胞を使って解析したところ、必ずしもこの関係が成り立っていないことが示唆されました。

【研究手法】

正常 p53 を持ついくつかのヒトがん細胞株とヒト正常乳腺上皮細胞を比較しながら、生化学、細胞生物学的解析に加え、がん遺伝子発現データベースを解析しました。

【研究成果】

正常 p53 を持ついくつかのヒトがん細胞株とヒト正常乳腺上皮細胞を比較解析した結果、正常 p53 を失ったときに EMT を引き起こす上皮細胞が存在する一方で、EMT を引き起こさない上皮細胞も存在することを発見しました。

EMT を引き起こす上皮細胞では、p53 は E-カドヘリン遺伝子座(CDH1 座)に結合し、E-カドヘリン発現に有利なヒストン修飾状態を作りますが、p53 が存在しない状況では E-カドヘリン発現に関して抑制的なヒストン修飾状態となりました。この抑制的なヒストン修飾状態は、ヒストンメチル化酵素である EZH2 により形成されていました。一方、EMT を引き起こさない上皮細胞では p53 は CDH1 座に結合せず、p53 の存在にかかわらず E-カドヘリン発現は維持されました。また、このような p53 結合性の違いを生むメカニズムとして、CDH1 座の p53 結合部位のヒストン修飾も重要であることがわかりました(参考図)。

ヒストン修飾は細胞内の代謝状態の影響を受けて変化します。本研究による知見は、細胞内代謝状況の変化によっては上皮形質の維持を脅かすことがあるものの、そのような場合でも p53 が安全装置として働き得ることを示唆するものです。同時に、p53 に依存しなくても上皮形質を維持する頑強なメカニズムも存在することが示唆されました。

【今後への期待】

本研究では、長期培養したいいくつかのヒトがん細胞株やヒト正常乳腺上皮細胞を用いた解析から、上皮形質の維持メカニズムに多様性、もしくは、多層性がある可能性を強く示唆しました。今後は長期培養していない正常細胞や組織、がん細胞にもこのような多様性や多層性が存在するのか、そのような多様性創出の原理や生物学的意義は何か、に対する解明が待たれます。このようなことが普遍的なものであるならば、がん研究だけでなく、iPS 技術などを用いる再生医療の安全性にも深く考慮されるべき、未解明の分子メカニズムが存在することになります。

論文情報

論文名 Necessity of p53-binding to the *CDH1* locus for its expression defines two epithelial cell types differing in their integrity (E-カドヘリン発現のために *CDH1* 座への p53 結合が必要か否かにより, 完全性の異なる 2 タイプの上皮細胞に分けられる)

著者名 及川 司¹, 大塚勇太郎¹, 小野寺康仁¹, 堀川芽衣¹, 半田 悠¹, 橋本 茂¹, 鈴木 穰², 佐邊壽孝¹ (¹北海道大学大学院医学研究院分子生物学教室, ²東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻生命システム観測分野)

雑誌名 Scientific Reports

D O I 10.1038/s41598-018-20043-7

公表日 英国時間 2018 年 1 月 25 日 (木) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院分子生物学教室 教授 佐邊壽孝 (さべひさたか)

T E L 011-706-5045 F A X 011-706-7865

メール sabeh@med.hokudai.ac.jp

U R L <http://g21001.med.hokudai.ac.jp/>

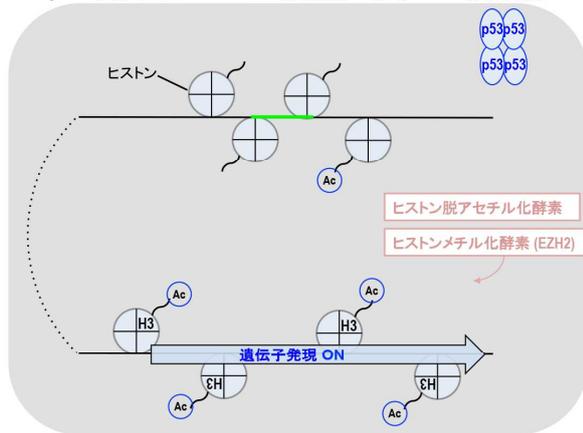
配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

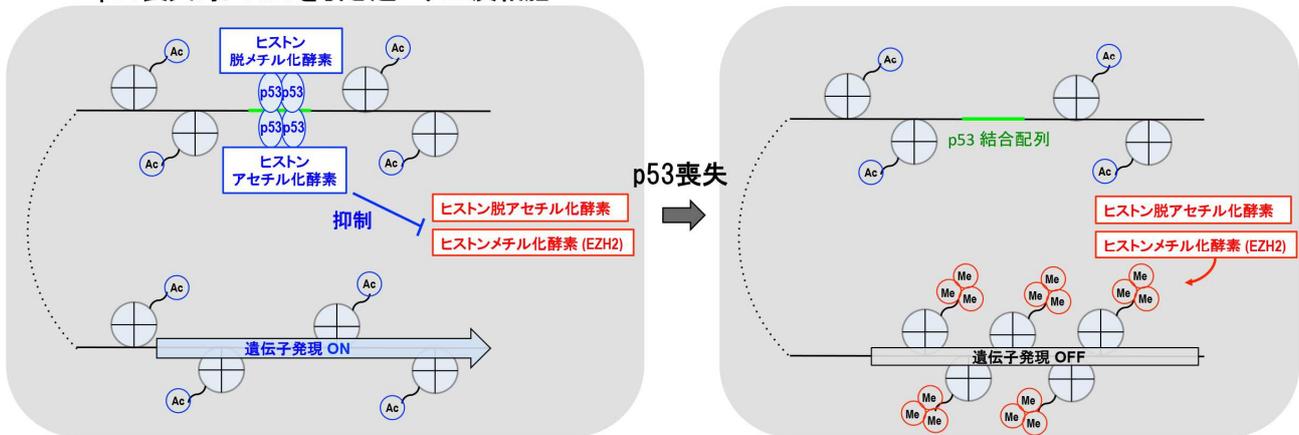
T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

【参考図】

p53喪失時にEMTを引き起こさない上皮細胞



p53喪失時にEMTを引き起こす上皮細胞



p53 依存性・非依存性 E-カドヘリン遺伝子発現維持機構の模式図

- (上) p53 喪失時に EMT を引き起こさない上皮細胞では、E-カドヘリン遺伝子座 DNA にある p53 結合可能部位（緑線部）の近くにあるヒストンが元々あまりアセチル化（Ac）されていない。
- (下) p53 喪失時に EMT を引き起こす上皮細胞では、p53 が E-カドヘリン遺伝子座 DNA に結合し、抑制的ヒストン修飾（メチル化(Me))を阻止する（左下図）。この p53 が変異すると、ヒストンが強くメチル化されるため、E-カドヘリン発現が失われる（右下図）。

【用語解説】

- * 1 がん抑制タンパク質 p53 … p53 はゲノム DNA の損傷等に応じて活性化され、細胞増殖を停止させたり DNA 修復を行うこと等を通して、細胞のがん化を抑制する働きを持つ重要なタンパク質。定常状態における役割には不明な点も多い。
- * 2 間葉（細胞）… 上皮細胞の間などを埋める、運動性のある細胞のこと。
- * 3 ヒストン修飾 … ゲノム DNA は、細胞核内でヒストンと呼ばれるタンパク複合体に巻き付いて存在している。ヒストンは細胞核内で様々な化学修飾を受け、その状態によって巻き付いているゲノム DNA の発現が制御される。
- * 4 転写因子… ゲノム DNA に結合し、遺伝子の発現を制御するタンパク質。