



## プレスリリース

Press Release Date: 2018.5.21

### 肺がんにおける新たながん悪性化遺伝子を発見し、 がん悪性化の仕組みを解明

#### プレスリリース要約

肺がんの約 30%を占める扁平上皮がんは、難治療性であることが知られています。これまで、がん細胞に存在する p63 遺伝子が、がんの発生や進行などの原因となることは分かっていました。

昨年、群馬大学大学院医学系研究科の六代範講師らの研究グループは、肺がんにおける新たながん悪性化遺伝子として STXBP4 遺伝子を発見しました (Otaka Y, Rokudai S, Nishiyama M et al, *Clinical Cancer Research*, 2017 年発表)。

今回、同グループはこれまで解明されていなかった STXBP4 遺伝子による p63 遺伝子の発現制御とがん悪性化に關与する仕組みの詳細を明らかにしました。この成果は、2018 年 5 月 8 日に国際雑誌 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (米国科学学術紀要) にオンライン版にて公開されました。

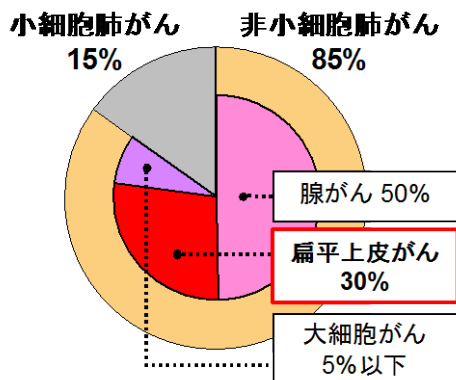
※下線の用語については、用語集をご覧ください。

#### 趣旨・目的

肺がんの中で、約 30%を占める扁平上皮がんは、喫煙や HPV (ヒトパピローマウィルス) など外部の環境要因の影響を大きく受けることが知られています。また、他の腺がんなどと異なり 分子標的治療薬も有効ではないために難治療性だという特徴があります。扁平上皮がんの 診断マーカーの一つとして p63 遺伝子 (以下、p63) の増加が挙げられますが、この遺伝子の発現を抑制する働き (以下、制御) の異常は、がんの発生や進行につながる原因になると考えられています。しかし、その制御の仕組みはこれまで不明とされてきま

した。本研究は、p63 のうちの 1 つである ΔNp63 遺伝子 (以下、ΔNp63) の制御に關連するがんの発生や進行の詳細な仕組みを解明し、がん分子標的治療の開発に結びつけることを目的としています。

#### 肺がんの分類



## 研究の概要

群馬大学大学院医学系研究科病態腫瘍薬理学分野の六代範講師、西山正彦教授およびコロンビア大学生化学部の Prives 教授らを中心とする国際研究グループは、昨年、細胞内へのグルコースの取り込みに関連する STXBP4 遺伝子（以下、STXBP4）が、扁平上皮がんにおいて治療経過を不良にする新たながん悪性化遺伝子であることを発表しましたが、その詳細な仕組みは解明されていませんでした。（参考論文：Otaka Y, Rokudai S, Nishiyama M et al, *Clin. Cancer. Res.*, 2017）

しかし今回、同グループは、 $\Delta$ Np63 の新たなタンパク質分解酵素（以下、分解酵素）を発見し、STXBP4 が  $\Delta$ Np63 のタンパク質分解を抑えることで  $\Delta$ Np63 の増加を起こす仕組みを解明し、ヒトの細胞が本来持っているがん抑制機能を阻害するために、がんの発生や進行につながることを明らかにしました。

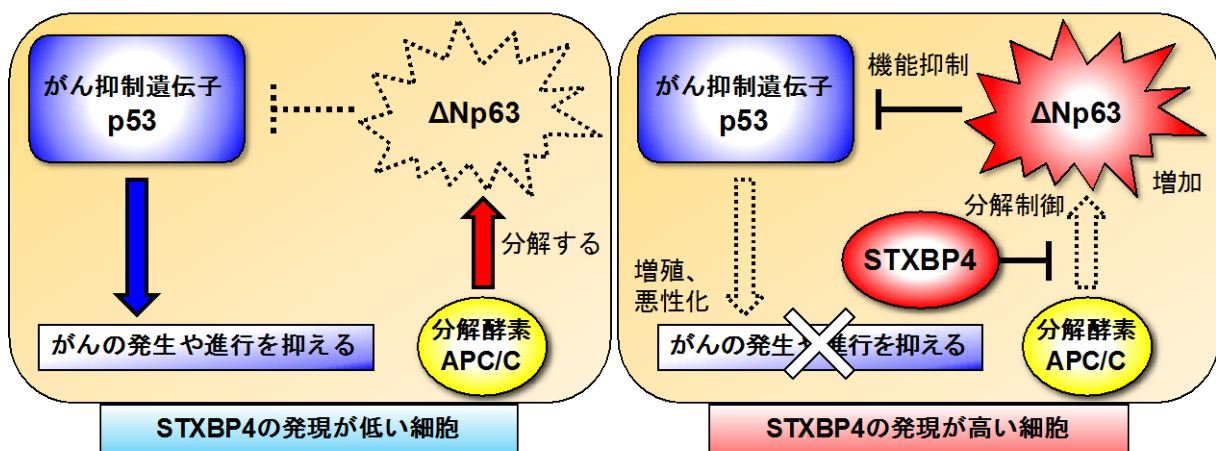
## 研究の背景と成果

代表的ながん抑制遺伝子である p53 は、ヒトの全細胞に存在しており、細胞に異常が生じた場合には、異常細胞の増殖を止めて修復することや、細胞死を惹き起こすことで、がん抑制機能を発揮します。そして、がん患者の 50%以上もの方に p53 の変異や欠損が認められています。

一方で、 $\Delta$ Np63 は p53 とよく似た構造を持つ同族遺伝子で、扁平上皮がんと腺がんを区別する診断マーカーの一つとして臨床診断にも用いられますが、p53 のがん抑制機能を阻害することで、がんの発生や進行、治療への抵抗性を高めるものと考えられています。

これまでに、 $\Delta$ Np63 の増加が、がんの発生や進行を惹き起こすことは分かっていたましたが、その詳細な仕組みは不明でした。今回の報告では、 $\Delta$ Np63 の新たな分解酵素として APC/C 複合体が発見されました。また、これまでに同グループが悪性化との関連を報告してきた STXBP4 は、この分解酵素の働きを抑えて  $\Delta$ Np63 の異常増加をもたらし、がんの発生や進行につながることを明らかにしました。

### STXBP4は $\Delta$ Np63を異常増加させて、がんの発生や進行の原因となる



#### <図の説明>

STXBP4の発現が低い細胞では分解酵素APC/Cが $\Delta$ Np63を分解して、がん抑制遺伝子p53が正常な働きをする(左図)。一方で、STXBP4の発現が高い細胞では、分解酵素APC/Cによる分解が抑制されて $\Delta$ Np63が異常増加してしまい、がん抑制遺伝子p53の機能を抑制する。その結果、がんの発生や進行につながることを考えられる(右図)。

## 社会的意義とこれからの展望

これまでに  $\Delta Np63$  は、同族のがん抑制遺伝子である p53 の働きを阻害し、扁平上皮がんの発生段階や悪性化段階で関わっていることは、様々ながんで知られていました。 $\Delta Np63$  発現制御の破綻は、とくに扁平上皮がんの発生や進行を惹きおこす原因の一つだと考えられています。

本研究では、これまでに明らかにされていなかった  $\Delta Np63$  の新たな分解酵素である APC/C 複合体を発見し、その詳細なタンパク質を制御する仕組みが明らかになりました。

また、扁平上皮がんの手術後の予後との相関関係が報告されてきた STXBP4 は、この分解酵素の機能を阻害することで、 $\Delta Np63$  の発現制御に破綻をきたし異常な蓄積に繋がるという詳細な仕組みを明らかにしました。

がんにおける  $\Delta Np63$  の発現制御の仕組みや、シグナル伝達の仕組みが明らかになっていくことで、将来的には、革新的ながん診断方法や分子標的治療薬の開発につながる トランスレーショナル・リサーチ として展開できる可能性があると考えています。

## 掲載論文

雑誌名：*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (Plus Article, 2018年5月8日オンライン掲載)

Title: **STXBP4 regulates APC/C-mediated p63 turnover and drives squamous cell carcinogenesis.**

Rokudai S\*, Lee Y, Otaka Y, Fujieda M, Owens DM, Christiano AM, Nishiyama M and Prives C\*.

(\*: 共責任著者)

## 参考論文

雑誌名：*Clin. Cancer Res.* (2017年4月掲載)

Title: **STXBP4 drives tumor growth and is associated with poor prognosis through PDGF receptor signaling in lung squamous cell carcinoma.**

Otaka Y#, Rokudai S#\*, Kaira K, Fujieda M, Horikoshi I, Kawabata R, Yoshiyama S, Yokobori T, Ohtaki Y, Shimizu K, Oyama T, Tamura J, Prives C and Nishiyama M.

(#: 共筆頭著者) (\*: 責任著者)

## 用語集

- ・分子標的治療薬：ある特定の遺伝子を標的としてその機能を制御することにより治療する薬剤。
- ・診断マーカー：疾患の特定や診断に用いられ、生化学検査や血液検査等がある。観察、診断、治療に用いられる。
- ・ $\Delta Np63$ ：「デルタエヌ ピー63」と読む。p63 遺伝子は大別すると2種類に分類できるが、そのうちの1種類を指す。扁平上皮がんの診断の際に、指標の一つとして用いられる。
- ・APC/C 複合体：分解の標的となるタンパク質に目印（ユビキチン）をつける酵素。10個以上のタンパク質から構成される巨大な複合体で、おもに細胞増殖過程の進行を制御している。

シグナル伝達：おもに細胞内の情報伝達およびその経路。遺伝子から遺伝子へと信号が伝えられることで、最終的には、細胞の増殖や細胞死などの効果をもたらす。

トランスレーショナル・リサーチ：橋渡し研究ともよばれ、基礎研究により発見された有望な知見や技術といったシーズを、臨床現場で利用可能な治療法や医薬品に実用化するまでの橋渡しをする研究を指す。

\*本研究は、主に以下の研究費による支援を受けて行われました。

文部科学省 「未来医療研究人材養成拠点形成事業」

文部科学省 「がんプロフェッショナル養成基盤推進プラン」

公益法人財団 持田記念医学薬学振興財団 研究助成

公財法人財団 安田記念医学研究財団 癌研究助成

National Institute of Health Grant (PG01)

本件に関する問い合わせ先：

#### **研究について**

群馬大学大学院医学系研究科 病態腫瘍薬理学分野 講師 六代 範（ろくだい すすむ）

#### **取材対応窓口**

群馬大学昭和地区事務部総務課広報係

電話 :027-220-7895

FAX :027-220-7720

E-mail: m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp