

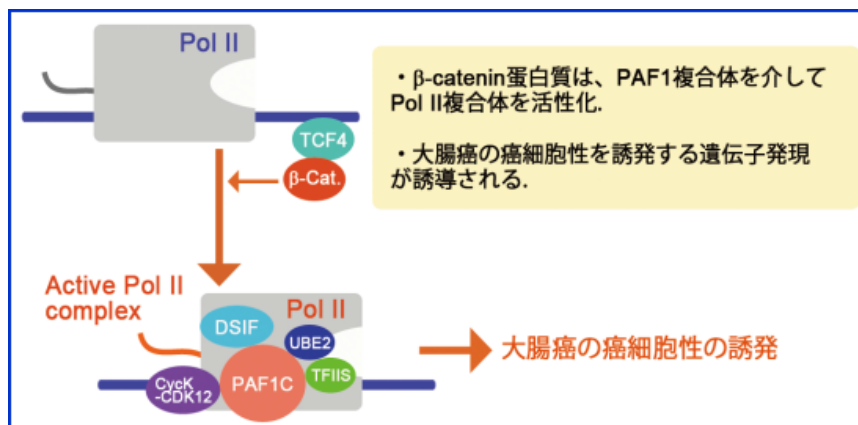
令和6年1月31日

大腸癌のはじまりのメカニズムを解明

“がん幹細胞性を誘発する転写メカニズムと治療標的の同定”（研究成果）

〈本研究成果のポイント〉

- ・本研究は、 β -catenin 蛋白質^{注1} によるがん幹細胞^{注2} 性関連遺伝子の発現制御機構を明らかにしました。
- ・本研究は、CDK12^{注3} 阻害薬が大腸癌の治療薬として有効であることを示しました。



（図1）

〈研究の概要〉

大腸癌の80%以上はAPC遺伝子^{注4}の変異により β -catenin蛋白質の量を増加させ、増加した β -cateninは、がんの根源となるがん幹細胞を生み出すために必要な遺伝子群の発現を誘導します（図1）。これまで β -cateninによるがん幹細胞関連遺伝子群の発現誘導機構は未解明でした。

福井大学医学系部門医学領域の青木耕史教授らは、 β -cateninがNELF複合体^{注5}やPAF1複合体^{注6}などを介してRNA Pol II^{注7}を活性化することにより、がん幹細胞関連遺伝子群の発現を誘導することなどを明らかにしました。（図1&2）。さらに、PAF1複合体の下流分子であるCDK12を阻害することでがん幹細胞性を抑制することに成功しました。

本研究により大腸癌の根源となるがん幹細胞性を誘発・維持する遺伝子発現制御機構を明らかにし、大腸癌の新たな治療標的の候補を同定しました。

本研究成果は、英国科学誌「Oncogene」に2024年1月5日（電子版）に掲載されました。

〈研究の背景〉

1. 大腸癌のはじまりの遺伝子変異

大腸癌の80%以上は、*APC* 遺伝子の変異によりはじまります。*APC* 遺伝子の変異は β -catenin 蛋白質の量を増加させ、増加した β -catenin 蛋白質は、がんの根源となるがん幹細胞を生み出す遺伝子群「がん幹細胞性関連遺伝子群」の発現を誘導することでがん幹細胞性を誘導します。ただし、実際は最初に良性腫瘍が発症し次に悪性腫瘍（がん）へと進行します。これを多段階発癌と呼びます。その結果、大腸癌が発症します。これまでに β -catenin によるがん幹細胞性関連遺伝子群の発現誘導機構は不明でした。

2. がん幹細胞

近年の研究からひとつのがんに含まれるたくさんのがん細胞は均一ではなく多様であることが分かっています。また、がんにはその根源となる細胞が存在することが報告されており「がん幹細胞」と呼ばれています。がん幹細胞はがんを開始する細胞であるとともに薬物治療に抵抗性を示し再発の原因になることなどが示唆されており、がん幹細胞を生み出す仕組みや維持する仕組みを解明することにより、がん幹細胞を殺滅できる薬の開発が期待されています。

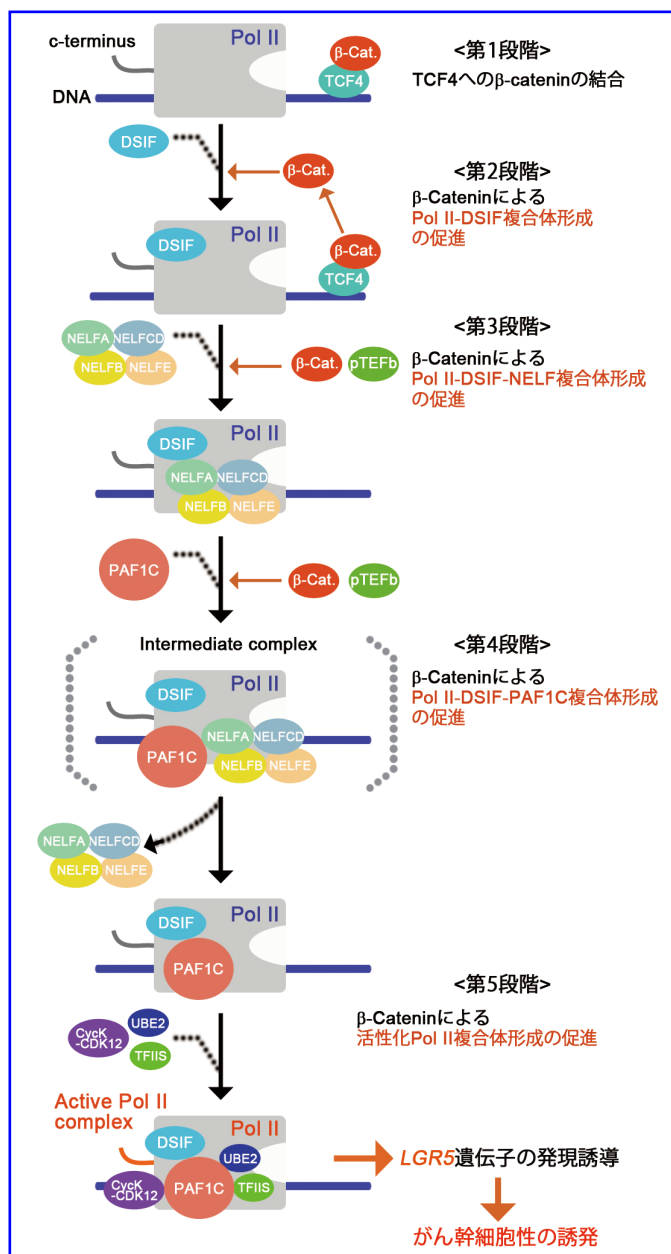


図2：本研究で明らかにした大腸癌のはじまりのメカニズム

〈本研究の発見と今後の展開〉

1. がん幹細胞性関連遺伝子の発現誘導機序の解明

多くの細胞学実験や生化学実験により、 β -catenin 蛋白質ががん幹細胞遺伝子の遺伝子発現が開始される部位（転写開始点）の近傍に結合し、NELF 複合体や PAF1 複合体などを制御することで RNA Pol II の活性化複合体の形成を促進することなどを明らかにしました。その結果、 β -catenin 蛋白質はがん幹細胞関連遺伝子群の発現を誘導することが分かりました。図2にその概要を示します。すなわち、本研究で発見した遺伝子発現を制御する転写機序が大腸癌の開始、がん細胞性の誘発、およびがん幹細胞性の維持の機序であると考えています。

2. CDK12は大腸癌の薬物治療標的の候補

さらに PAF1 複合体や関連の複合体が大腸癌のがん幹細胞性の誘発と維持に働くことが分かりました (図 3)。PAF1 複合体が RNA Pol II を活性化するとき CDK12 などのキナーゼを RNA Pol II 複合体に動員するため、CDK12 を抑制することで大腸癌のがん幹細胞性を抑制できると考えました。そこで動物モデルなどを用いた実験を行ったところ、CDK12 阻害薬に暴露した大腸癌細胞は、腫瘍を形成する能力が失われていることが分かりました (図 4)。これらの結果は、大腸癌の治療標的として PAF1 複合体や CDK12 が候補となることを示しており治療に応用されることが期待されます。

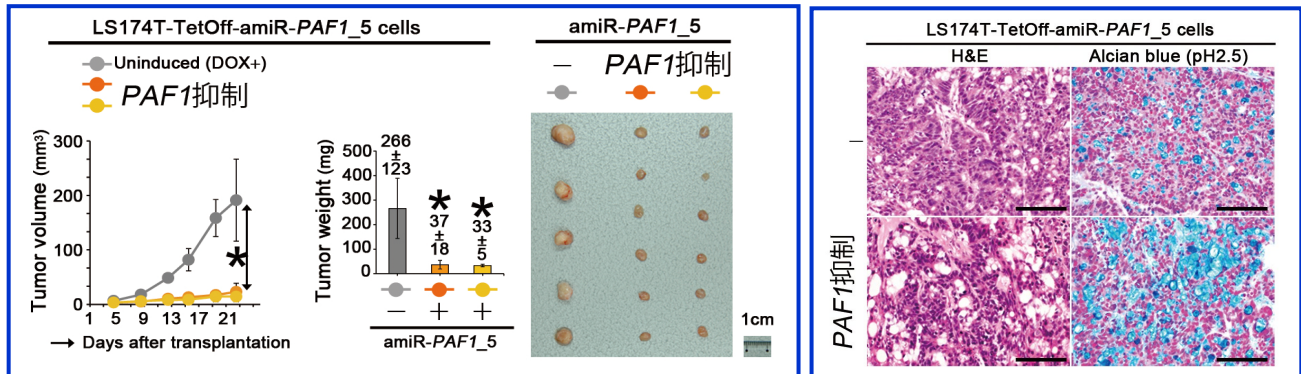


図 3：内在性の PAF1 を抑制すると大腸癌の腫瘍が小さくなることが分かりました。この結果は PAF1 が大腸癌の腫瘍形成に不可欠であることを示しています (左図)。また、内在性の PAF1 を抑制すると癌細胞が分化することもわかりました。この結果は PAF1 が、がん幹細胞性の維持に不可欠であることを示しています (右図)。

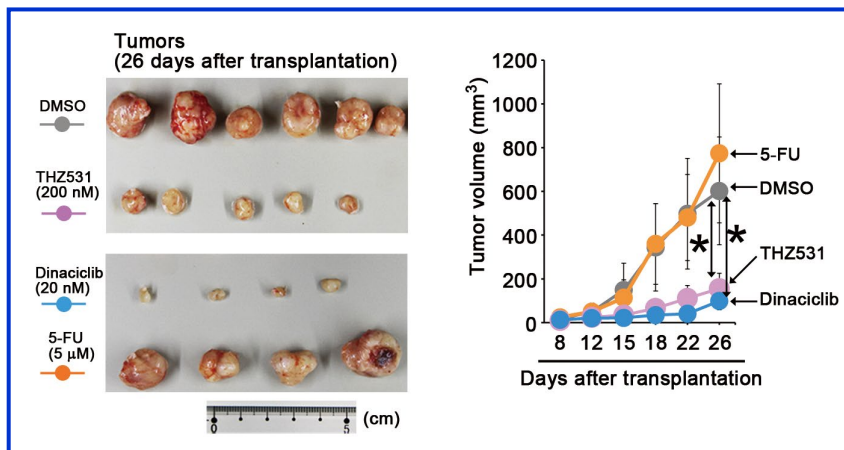


図 4：CDK12 阻害薬 (THZ531 または Dinaciclib) により CDK12 を抑制すると、コントロールの DMSO に比べて大腸癌の腫瘍が小さくなることが分かりました (上図)。写真は、成長した腫瘍を示します。グラフは腫瘍の成長速度を示します。

また、大腸癌細胞の低分化性が失われて分化することもわかりました (下図)。コントロールの DMSO に比べて、CDK12 阻害薬に暴露させた大腸癌細胞は、大腸上皮細胞の分化の特徴である腺管構造を形成していることが分かります。

〈用語説明〉

注 1、 β -catenin 蛋白質： β -catenin 蛋白質は、Wnt 分泌蛋白質が細胞表面の Fz 受容体に結合することで活性化される Wnt シグナル経路において中心的な役割を担う蛋白質として発生や恒常性の制御に関与します。 β -catenin 蛋白質は、通常は細胞膜の細胞質側に局在していますが、Wnt シグナル経路からの信号を受け取ると細胞の核に移行し遺伝子発現を制御します。

注 2、がん幹細胞：がんを作る能力のある細胞で、細胞分裂により自己複製したり、分化したがん細胞を生み出したりすると考えられています。抗癌薬に対する感受性が低いことも報告されています。

注 3、CDK12 (cyclin-dependent kinase 12)：mRNA の転写に関わるサイクリン依存性キナーゼ (CDK) のひとつで Pol II のカルボキシ末端付近をリン酸化することで Pol II を活性化します。

注 4、APC (*Adenomatous polyposis coli*) 遺伝子：5 番染色体に位置する大きな遺伝子で、細胞接着や Wnt シグナル経路の制御を行います。

注 5、NELF 複合体 (negative elongation factor)：Pol II が DNA から mRNA への転写を開始した直後に転写を保留にする働きを持ちます。NELF が Pol II から解離して、PAF1 複合体が Pol II に結合すると転写が再開します。

注 6、PAF1 複合体 (RNA polymerase II-associated factor 1 complex (PAF1C))：PAF1 複合体は、NELF の Pol II 解離と同時に Pol II に結合することで Pol II を活性化し、保留となっていた mRNA への転写を再開させます。

注 7、RNA Pol II (RNA polymerase II)：DNA を鋳型にして mRNA を合成する酵素のひとつです。

〈論文タイトル〉

NELF and PAF1C complexes are core transcriptional machineries controlling colon cancer stemness

「大腸癌のがん幹細胞性を誘発・維持する転写メカニズムの解明と治療標的の同定」

〈著者〉

青木 耕史 Koji Aoki (責任筆者)

新田 朱里 Akari Nitta、五十嵐 あゆみ Ayumi Igarashi

国立大学法人福井大学 医学系部門医学領域 生命情報医科学講座薬理学

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Fukui.

〈発表雑誌〉

掲載誌：「Oncogene」(電子版)

DOI: 10.1038/s41388-023-02930-0 (2024 年 1 月 5 日に掲載)