

平成 28 年 3 月 14 日

PRESS
RELEASE国立大学法人
徳島大学食道がんの診断・治療の標的になりうる重要なタンパク質異常の発見

徳島大学大学院医歯薬学研究部人類遺伝学分野の井本逸勢教授、増田清士准教授らの研究グループは、食道がんの発がん・進展に TIA1 という新たな RNA 結合蛋白質が深く関与していることを見だし、本件に関する論文が、米国科学誌『Oncotarget』に 3 月 6 日付けで掲載されましたのでお知らせします。食道がんは消化器がんの中で極めて予後が悪く、効果的な治療薬の開発が望まれていました。本研究の成果は、TIA1 が予後診断マーカーや治療の分子標的になりうることを示しており、食道がんの根本的な治療法開発につながると期待されます。

(報道概要)

食道がんは、リンパ節転移を起こしやすく、また周囲の臓器に浸潤しやすいため、消化器がんの中で極めて予後が悪いことが知られています。最近では、早期診断、手術方法、抗がん剤治療の進歩により生存率が向上していますが、十分なものとは言えません。また、遠隔転移のある進行例や手術後に再発した例に対しては主に抗がん剤治療が行われますが、使用できる薬剤の種類と効果は限られていることから、大腸がんや乳がんなどに用いられているような分子標的薬の開発が望まれています。

この度、徳島大学大学院医歯薬学研究部人類遺伝学分野の井本逸勢教授、増田清士准教授らの研究グループは、RNA 結合蛋白質 (RBP) ファミリーの 1 つである T cell restricted intracellular antigen-1 (TIA1) 分子が食道扁平上皮がんの進展に深く関与していることを発見しました。

RBP ファミリー分子は、遺伝情報の仲介分子である mRNA と特異的に結合し、mRNA の品質管理や機能分子である蛋白質の量の制御 (転写後調節機構) を介して、体内の恒常性を保つ分子機構の中心的な役割を担っています。この転写後調節機構の破綻は、がんや神経変性疾患などの様々な病気の原因となることが知られています。がん細胞中では、RBP は、がんの発生や進行を司る遺伝子群を広範囲に調節する要となる分子 (ハブ分子) として働いていることから、有望な治療標的と考えられていますが、その詳細はよくわかっていませんでした。

今回の研究では、食道がん手術組織を用いた解析から、これまでがんに抑制的に働くとされていた TIA1 蛋白質が、食道がんの発生と進展に伴って高発現するだけでなく、主な分布場所である核から細胞質に移行していました。さらに、細胞質での TIA1 量が患者予後の悪化と明らかに関連することがわかりました (図 1 左)。そこで TIA1 蛋白質の発現量の多い細胞の解析をすすめ、最終的に TIA1 は細胞質で細胞周期を制御する遺伝子群 (サイクリン A2、SKP2 など) の mRNA に特異的に結合し、その蛋白質量を増加することでがん細胞の増殖や腫瘍の形成を促進することを明らかにしました。実際に、食道がん組織内では TIA1 が高発現している部位でこれらの細胞周期制御因子の量が増えていることも確認しています。

TIA1 には構造が非常に類似した蛋白質 (アイソフォーム) が 2 種類 (TIA1a と TIA1b) ありますが、本研究ではこれらのアイソフォームを各々高発現している細胞を作成して解析を行った結果、食道がん細胞で見られる TIA1 のがん促進作用は、

様式 1

細胞質に分布できる TIA1a アイソフォームによって誘導されることを見いだしました (図 1 右)。TIA1a 量の特異的に抑制すると食道がん細胞の増殖や腫瘍の形成が明らかに減弱することも確認しました。

今回の結果から、TIA1 は食道がんの進行を制御する遺伝子群を広範囲で調節するハブ分子であると考えられ (図 2)、TIA1 の働きを抑制することでがん細胞の増殖を抑える効果の期待できる有用な治療標的候補であることが示されました。また TIA1 は口腔がん、子宮頸がん、肺がんなどの扁平上皮がんでも高発現していることから、広範囲のがんに効果のある新薬開発への応用が期待されます。今後研究グループでは、TIA1a の細胞内機能を特異的に制御する分子を特定するとともに、これらのがん特異的に抑制する方法の開発を進めていきます。

本研究成果は、京都府立医科大学、大鵬薬品工業との共同研究によるもので、米国科学誌オンコターゲット (Oncotarget) に 3 月 6 日掲載されました。

掲載誌名 : Oncotarget

論文名 : Tumor-promoting function and prognostic significance of the RNA-binding protein T-cell intracellular antigen-1 in esophageal squamous cell carcinoma

論文著者 : Junichi Hamada, Katsutoshi Shoda, Kiyoshi Masuda, Yuji Fujita, Takuya Naruto, Tomohiro Kohmoto, Yuko Miyakami, Miki Watanabe, Yasusei Kudo, Hitoshi Fujiwara, Daisuke Ichikawa, Eigo Otsuji, Issei Imoto (下線 : 徳島大学)

責任著者 : 徳島大学大学院医歯薬学研究部人類遺伝学分野 教授 井本逸勢

お問い合わせ先

部局名 大学院医歯薬学研究部

責任者 井本逸勢

担当者 井本逸勢

電話番号 088-633-7075

メールアドレス issengen@tokushima-u.ac.jp

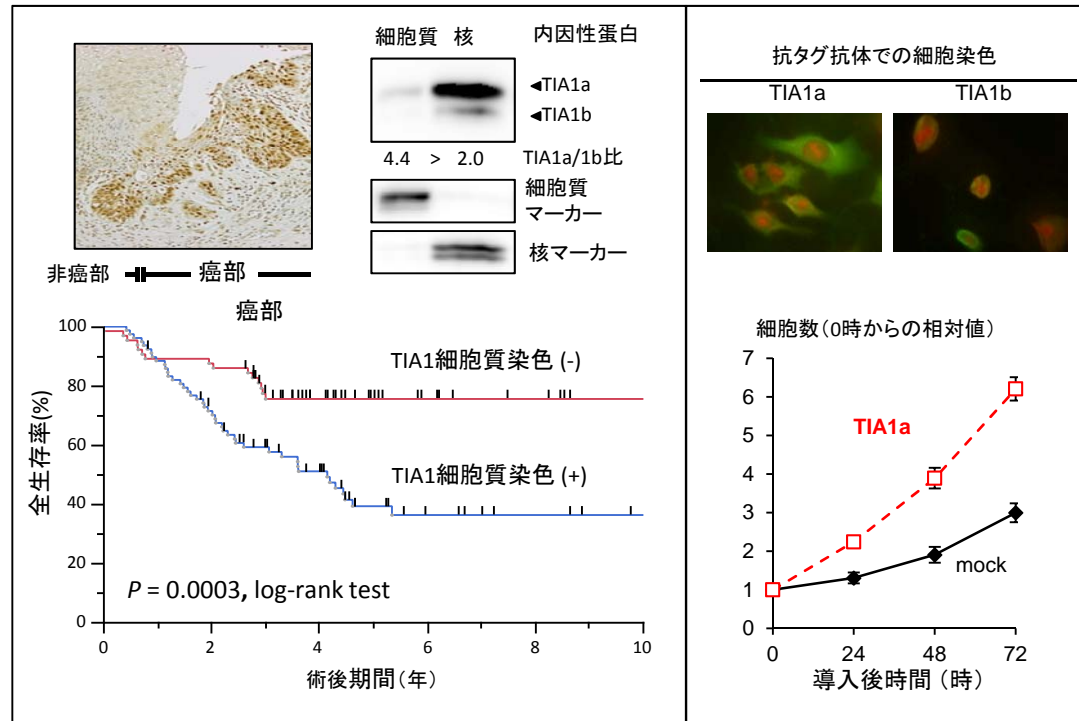


図1.TIA1のESCCにおける癌促進作用はTIA1aアイソフォーム特異的である

(左図) 食道癌では、全TIA1の発現亢進と共にTIA1aが細胞質に分布するようになり、細胞質でのTIA1量が多い症例では、予後が悪くなる。

(右図) TIA1aは細胞質にも分布して細胞増殖を促進するが、TIA1bは核に局在し増殖を促進しない。

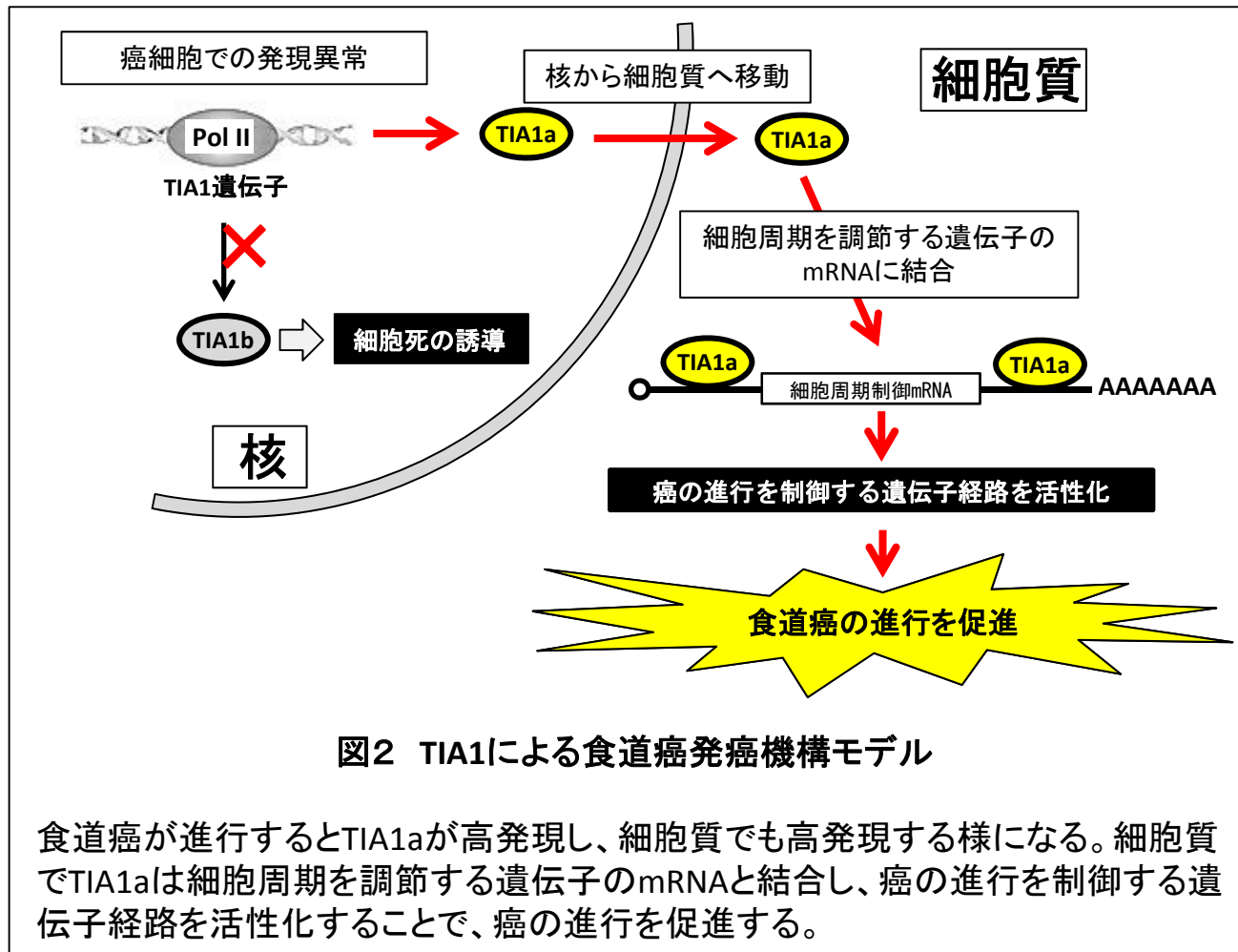


図2 TIA1による食道癌発癌機構モデル

食道癌が進行するとTIA1aが高発現し、細胞質でも高発現するようになる。細胞質でTIA1aは細胞周期を調節する遺伝子のmRNAと結合し、癌の進行を制御する遺伝子経路を活性化することで、癌の進行を促進する。