

Title	胃癌の新しい癌抑制遺伝子RUNX3の細胞分化・癌化機構の解明と遺伝子診断への応用
Author(s)	阪倉, 長平
Citation	癌と人. 34 P.33-P.34
Issue Date	2007-05-10
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23721
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

胃癌の新しい癌抑制遺伝子 RUNX3 の細胞分化・癌化機構の 解明と遺伝子診断への応用

阪倉長平*

1. 研究概要

前年度までに、我々は RUNX 遺伝子群のスクリーニングと機能解析を行い、RUNX1 は血球系の分化に重要であり急性骨髄性白血病の原因となることを報告してきた (Sakakura et al., PNAS, 1994; Okuda et al., Cell, 1996)。また RUNX 遺伝子群の一つである RUNX3 を単離し (Bae et al., Gene, 1995)、これらが TGF β シグナル伝達系の重要な分子である Smad2-4 と結合することを報告した (Hanai et al., JBC 1999)。我々は、世界に先駆けて Runx3 ノックアウトマウスを作製し、その解析をおこなったところ、胃粘膜の高度の過形成を認めた。Runx3 遺伝子が胃粘膜の発生や分化に重要な役割をはたしており、この遺伝子の異常が胃粘膜の脱分化や異常増殖や癌化に関連する可能性が考えられた。Runx3 ノックアウトマウスの胃粘膜上皮は、TGF β に対する感受性が低下しており、正常胃粘膜で見られる生理的なアポトーシスが認められない。Runx3 が正常胃粘膜の発生と分化、さらに TGF β 依存性アポトーシスに関与していると考えられた。RUNX3 は胎生期から成体に至るまで消化管上皮で常に発現しているが、成体胃上皮の増殖細胞帯ではほとんど発現せず、表層粘液細胞や主細胞などの分化した細胞で強く発現している。これより RUNX3 が、未分化細胞の増殖調節よりも細胞の分化やアポトーシス調節に強く関与している可能性を示唆している。

RUNX3 は胃癌の共通欠失領域の一つである 1p36 にマップされる。ノックアウトマウスでのデータと併せて、胃癌発生との関連が推測されたため、胃癌細胞株及び臨床検体の RUNX3

遺伝子のコピー数、発現異常の解析を行った。約 25% にコピー数の減少、約 65% に発現低下を認めた。さらに RUNX3 のプロモーター領域を同定し、塩基配列を調べたところ CpG アイランドが多数存在することが明らかとなった。そこで胃癌細胞株及び臨床検体で methylation specific PCR を行ってメチル化の有無を調べたところ、RUNX3 発現低下とプロモーター領域のメチル化に正の相関が認められた。これより発現低下の機序はプロモーター領域のメチル化による可能性が高いと考えられた。またウイルスベクターを用いて胃癌細胞に RUNX3 遺伝子導入を行ったところ約半数の細胞株で増殖抑制効果が認められ、ヌードマウスでの造腫瘍性が消失した。胃癌臨床検体で同定された Runt ドメイン内の機能消失型変異 Arg122Cys (R122C) を胃癌細胞株に導入したところ増殖促進効果を認めた。以上の結果より RUNX3 遺伝子は、胃癌発生や進展において重要な働きをしており、新しい胃癌の癌抑制遺伝子であると考えられた (Li, Ito, Sakakura, Fukamachi, (equally contributed) et al., Cell, 2002)。さらに我々は、Runx3 $^{-/-}$ 細胞はヌードマウスで造腫瘍性があることも確認している。我々は Runx3 $^{-/-}$, p53 $^{-/-}$ マウスからいくつかの腺胃上皮細胞株を樹立し、その造腫瘍性をヌードマウスアッセイで確認した。すると Runx3 $+/+$, p53 $^{-/-}$ 細胞からは全く腫瘍が形成されないのに対し、Runx3 $^{-/-}$, p53 $^{-/-}$ 細胞は典型的な腺癌を形成した。またこれに Runx3 を導入するとその造腫瘍性は著明に減少した。これらの結果は RUNX3 がヒト胃癌において癌抑制遺伝子として機能していることを動物実験レベルで強く示唆している。

またマイクロアレイ解析により p21 が RUNX3 の発現調節を受けていること (MCB,2004)、Yeast two hybrid system により、RUNX3 がアポトーシス誘導因子 Bim と結合し、抗癌剤誘導アポトーシスに関与していることが明らかとなった (JBC 2005)。新しい HDAC 阻害剤 FK228 や SAHA などが RUNX3 を発現誘導し、マウス化学発癌モデルにて発癌抑制効果を示すことを確認した。Luminex システムにより、複数遺伝子のメチル化を同時測定しうる迅速血清診断システムを確立し、従来の腫瘍マーカーに比べてより正確な血清診断が可能となった。RUNX3 ヘテロノックアウトマウスの胃粘膜の経時的变化より胃癌前駆細胞のマーカーを数種類同定し、ヒト臨床検体を用いたコホート研究を行いつつある。

これらの研究結果は、これまで知られていた胃癌における TGF β シグナル伝達系の異常や

1p36 領域の LOH 解析など、これまで個別に行われてきた研究結果を統合的に説明しうる。これらの研究結果は、胃粘膜の発生や分化に関連する遺伝子が癌化に関連することを示しており、胃癌の発生においてこれまでにない全く新しい概念を提示している。今後、RUNX3 遺伝子が、いかなるシグナルの制御を受けて胃粘膜の発生、分化、癌化に寄与しているかが近未来の研究課題と考えられ、さらに新たな知見が得られると考えられる。

最後になりましたが、(財)大阪癌研究会より平成 17 年度一般学術研究助成を賜りました事を深く感謝いたします。

* 京都府立医科大学 消化器機能制御外科
平成 17 年度一般学術研究助成金交付者