

本件の報道解禁につきましては、令和5年5月13日(土)  
午前1時以降にお願いいたします。

**PRESS RELEASE**



広島大学



徳島大学  
TOKUSHIMA UNIVERSITY



国立大学法人

長崎大学  
NAGASAKI UNIVERSITY

2023年5月12日

報道機関 各位

## 膠芽腫に関わる新たなタンパク質の発見

～膠芽腫の診断と治療に新しい可能性～

長崎大学医歯薬学総合研究科 創薬薬理学分野 金子 雅幸 教授、岡元 拓海 特任研究員は、広島大学大学院 医系科学研究科分子細胞情報学 齋藤 敦 准教授、今泉 和則 教授、徳島大学先端酵素学研究所ゲノム制御学 分野 片桐 豊雅 教授らとの共同研究で、膠芽腫に関わる新たなタンパク質を発見しました。

### 論文掲載

#### 【本研究成果のポイント】

- 細胞増殖を抑制する働きをもつタンパク質を発見しました。このタンパク質の発現は、難治性の脳腫瘍として知られている膠芽腫で低下していました。
- この発現低下は、タンパク質をコードする遺伝子のDNAメチル化が原因でした。DNAメチル化によってmRNAの転写が阻害され、タンパク質の発現が抑制されていることがわかりました。モデルマウスにおいてDNAメチル化修飾を取り除くと、そのタンパク質の発現が回復してがん細胞の増殖を抑制することに成功しました。
- この研究成果は、治療法が確立されていない膠芽腫の根本的な治療法確立につながることを期待されます。

#### 【概要】

広島大学大学院医系科学研究科分子細胞情報学 齋藤 敦 准教授、今泉 和則 教授、徳島大学先端酵素学研究所ゲノム医学分野 片桐 豊雅 教授、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科創薬薬理学分野 金子 雅幸 教授らの研究グループは、細胞の増殖を抑制するタンパク質 OASIS を同定しました。OASIS の発現は難治性腫瘍の一つである膠芽腫で低下していますが、その発現を回復させてがん細胞の増殖を抑制することに成功しました。本研究成果は、OASIS が膠芽腫の新しい診断マーカーや治療標的となり、根本的な治療戦略の確立に繋がることを期待されます。

本研究成果は日本時間5月13日(土)午前1時に、米国の学術雑誌 Cell 誌の姉妹誌「Cell Reports」オンライン版に掲載されます。

#### <発表論文>

##### 論文タイトル

p53-independent tumor suppression by cell cycle arrest via CREB/ATF transcription factor OASIS

##### 著者

Atsushi Saito<sup>1,\*</sup>, Yasunao Kamikawa<sup>1</sup>, Taichi Ito<sup>1</sup>, Koji Matsuhisa<sup>1</sup>, Masayuki Kaneko<sup>2</sup>, Takumi Okamoto<sup>2</sup>, Tetsuro Yoshimaru<sup>3</sup>, Yosuke Matsushita<sup>3</sup>, Toyomasa Katagiri<sup>3</sup>, Kazunori Imaizumi<sup>1,\*</sup>

1：広島大学 大学院医系科学研究科

2：長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科

3：徳島大学 先端酵素学研究所

\*：Corresponding Authors

##### 掲載雑誌

Cell Reports

## 【背景】

細胞周期の進行にブレーキをかけ、細胞増殖を抑制する重要なタンパク質として p53 が知られています。p53 はその機能から、がん抑制因子としても働きます。一方で、p53 と同等レベルで細胞増殖を抑制する機能をもつタンパク質は未発見でした。細胞周期の制御に異常をきたすと様々ながんの発症に繋がります。その中でも膠芽腫は、脳腫瘍として知られる中枢神経原発悪性腫瘍のうちで最も頻度が高い難治性腫瘍です。一般的に放射線治療や抗がん剤投与などの維持療法が行われますが、5 年生存率が約 10 %、平均余命は約 2 年に留まっており、明らかな効果が認められる治療法は確立されていません。そのため、膠芽腫の有効な診断マーカーや治療標的の確定と、それらを元にした根本的治療戦略の確立が強く望まれています。

## 【研究成果の内容】

OASIS はアストロサイトで細胞老化が誘導される際に発現が増加するタンパク質として知られていました。その機能を詳細に調べると、p53 と同等の細胞増殖を抑制する機能をもつことがわかりました (図 A)。多くの膠芽腫患者や膠芽腫細胞において OASIS の発現が低下していることを見出しました。この原因は、DNA がメチル化とよばれる修飾を受けているためであることを突き止めました (図 B)。モデルマウスを用いた実験において、エピゲノム編集という方法によって DNA メチル化修飾を取り除くと、OASIS の発現が回復してがん細胞の増殖が抑制されました (図 C)。

## 【今後の展開】

DNA メチル化修飾の解除を標的とした治療薬はまだ存在しません。本法を改良してメチル化解除の効率化を図り、患者に対する適用法を検討してがん細胞への選択性を高めることで膠芽腫の根本的な治療法確立に結び付くことが期待できます。また、OASIS 遺伝子のメチル化を検出することで、膠芽腫の早期診断と治療標的の確定に繋がります。さらに膠芽腫以外のがん種でも OASIS 遺伝子のメチル化を発見しており、今回の成果が様々ながん種の診断・治療戦略確立にも発展する可能性があります。

\*DNA メチル化 : DNA を構成する 4 つの塩基のうち、C (シトシン) にメチル基 (CH<sub>3</sub>) が付加されること。プロモーター領域で DNA メチル化が起こると転写因子の結合が阻害され、下流遺伝子の mRNA の転写が抑制される。

## 【参考資料】

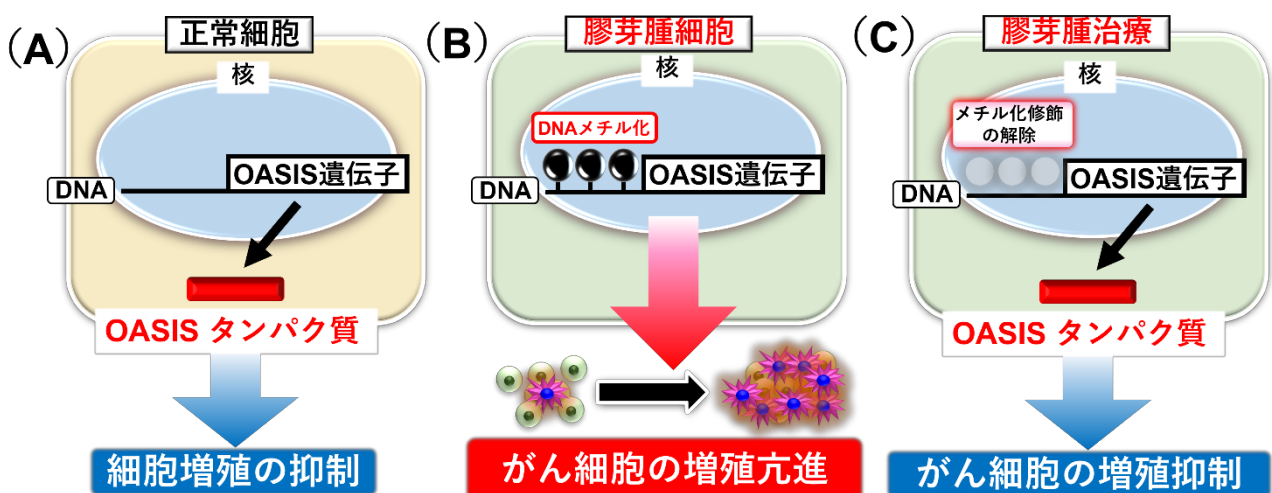


図. (A) OASISは細胞増殖を抑制する。(B) 膠芽腫ではOASISタンパク質をコードする遺伝子がメチル化修飾を受けているためにその発現が抑制され、がん細胞の過剰な増殖が引き起こされる。(C) DNAメチル化修飾を解除することでOASISの発現が回復し、がん細胞の増殖が抑制される。

\* 本研究は日本学術振興会科学研究費補助金ならびに文部科学省研究大学強化促進事業インキュベーション研究拠点「オルガネラ疾患研究拠点」の支援の下、遂行されました。

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

広島大学大学院医系科学研究科 齋藤 敦 (さいとう あつし)

Tel : 082-257-5131 FAX : 082-257-5134

E-mail : saitoa@hiroshima-u.ac.jp

徳島大学先端酵素学研究所 片桐 豊雅 (かたぎり とよまさ)

Tel : 072-641-9004 (直通) FAX: 072-641-9812

E-mail : tkatagi@genome.tokushima-u.ac.jp

<広報に関すること>

広島大学広報室

Tel : 082-424-4383 FAX : 082-424-6040

Email : koho@office.hiroshima-u.ac.jp

徳島大学総務部未来創造課広報係

Tel : 088-656-7021

Email : kohokakari@tokushima-u.ac.jp



発信枚数 : A 4版 3枚 (本票含む)

