

RUNX3 は消化器がんにおける「がん抑制遺伝子」

Runt ファミリー転写因子には、RUNX1、RUNX2、RUNX3 の 3 種類が存在します。RUNX1/AML1 は血液細胞の発生分化に必須な因子で、この遺伝子の異常が多くの白血病を引き起こすことが知られています¹⁾。また RUNX2/CBFA1 は骨形成に必須な因子で、その変異は鎖骨頭骸異形成症の原因となります^{2, 3)}。一方 RUNX3 については、神経発生や免疫細胞の分化など、さまざまな生理的な働きが知られておりますが、ヒトの疾病においては、胃癌、大腸がんをはじめとする消化器がんで、広く「がん抑制遺伝子」として機能していることが報告されてきました^{4, 5, 6)}。

RUNX3 は TGF-βシグナルの下流で、胃上皮細胞の増殖とアポトーシスと接着を制御する

TGF-βシグナル伝達系は、しばしば「がん抑制シグナル伝達系」(tumor suppressor pathway) と呼ばれ、このシグナル伝達系における構成因子の異常が、消化器がんをはじめとする様々ながんの発症に関与することが報告されています(図1)。研究グループはこれまでに、細胞周期調節因子 p21 とアポトーシス促進因子 Bim を、RUNX3 が TGF-βからのシグナルを受けて転写誘導することを明らかにしました^{7, 8)}。それに加えて今回の報告で、細胞接着因子(細胞間密着結合の主要構成因子) Claudin-1 も RUNX3 によって発現誘導されることが判明しました⁹⁾。

RUNX3 はヒト染色体 1p36 にコードされた遺伝子です。この 1p36 は胃癌をはじめ様々なヒトがんにおいて高頻度に欠失が認められる領域で、以前よりそこにコードされたがん抑制遺伝子の存在が注目されてきましたが、いまだその実体は不明のままです。しかしこれらの解析結果は、TGF-βシグナル伝達系の下流で機能する転写因子 RUNX3こそが、そのがん抑制遺伝子のひとつであることを強く示唆しています(図1)。

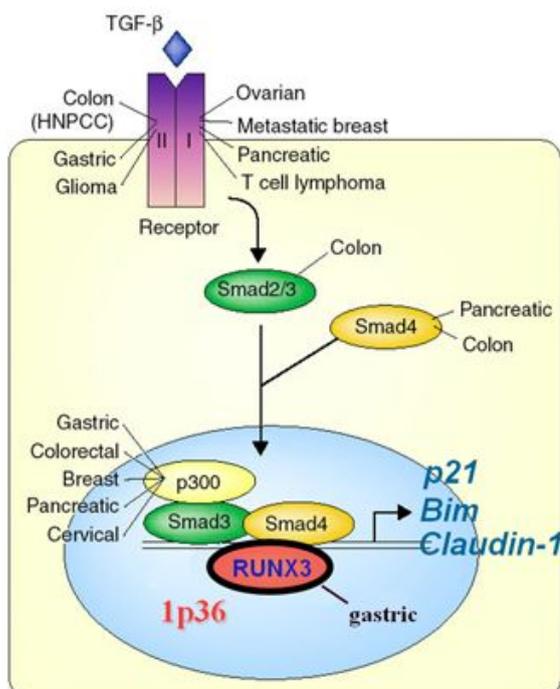


図1. 「がん抑制シグナル伝達系」(tumor suppressor pathway) と呼ばれる TGF-βシグナル伝達系の構成因子の遺伝子異常は、図に示すようにさまざまな臓器・組織において、がんの原因となっています。

ヒト染色体 1p36 にコードされた転写因子 RUNX3 は、TGF-βシグナル伝達系の下流で、細胞周期調節因子 p21、アポトーシス促進因子 Bim、そして細胞接着因子 Claudin-1 の発現を誘導する「がん抑制遺伝子」です。

Claudin-1 は胃がんにおいて「がん抑制遺伝子」として働く

がん研究において「Claudin-1 はがん遺伝子か、がん抑制遺伝子か？」が、長く議論されてきました。今回の報告では、ヒト胃がん細胞とマウスモデルを用いた解析（Runx3 欠失マウスの胃上皮細胞では Claudin-1 の発現が顕著に減少します；**図 2**）と、ヒト胃がん臨床検体による検証を通して、TGF- β シグナル伝達系の下流で RUNX3 が Claudin-1 の転写を直接活性化することが判明し、Claudin-1 そのものも胃がんにおいて「がん抑制遺伝子」として機能することが明らかになりました⁹⁾。細胞膜タンパクである Claudin-1 は、免疫組織染色等に利用しやすく、早期胃がんの確定診断への応用が十分に可能です。実際、Claudin-1 と RUNX3 の不活性化の検出で、ヒト胃がんの 70%以上がカバーできます。今後さらに、胃がんの治療をめざし、これらの因子を活性化する薬剤の開発が期待されます。

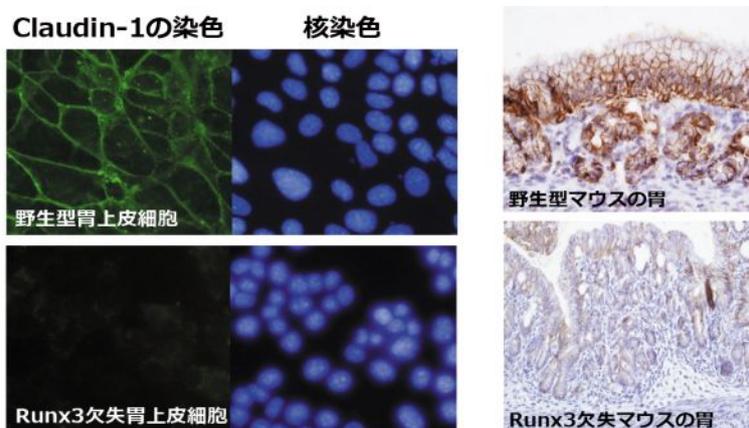


図 2. 遺伝子操作によって作製した Runx3 遺伝子欠失マウスの胃上皮細胞においては、野生型と比較して、Claudin-1 の発現が明らかに低下しました。

左パネルは緑の蛍光で、右パネルは茶色の色素で、細胞接着因子である Claudin-1 タンパク質を検出しています。

(参考文献)

- 1) Look AT (1997) Oncogenic transcription factors in the human acute leukemias. *Science* **278**, 1059-1064.
- 2) Mundlos S, et al (1997) Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. *Cell* **89**, 773-779.
- 3) Komori T, et al (1997) Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell* **89**, 755-764.
- 4) Li QL, Ito K, Sakakura C, Fukamachi H, et al (2002) Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer. *Cell* **109**, 113-124.
- 5) Ito K, et al (2005) RUNX3, a novel tumor suppressor, is highly inactivated in gastric cancer by protein mislocalization. *Cancer Res.* **65**, 7743-7750.
- 6) Ito K, et al (2008) RUNX3 attenuates β -catenin/T cell factors in intestinal tumorigenesis. *Cancer Cell* **14**, 226-237.
- 7) Chi XZ, et al (2005) RUNX3 suppresses gastric epithelial cell growth by inducing p21^{WAP1/Cip1} expression in cooperation with TGF β -activated SMAD. *Mol. Cell. Biol.* **25**, 8097-8107.
- 8) Yano T, et al (2006) The RUNX3 tumor suppressor upregulates Bim in gastric epithelial cells undergoing TGF β -induced apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* **26**, 4474-4488.
- 9) Chang TL, et al (2010) Claudin-1 has tumor suppressive activity and is a direct target of RUNX3 in gastric epithelial cells. *Gastroenterology* **138**, 255-265.