

平成 28 年 12 月 6 日

PRESS  
RELEASE国立大学法人  
徳島大学肺腺がんの早期から不活性化される新規がん抑制遺伝子の発見

徳島大学大学院医歯薬学研究部の井本逸勢教授、増田清士准教授(人類遺伝学分野)、丹黒章教授、梶浦耕一郎助教(胸部・内分泌・腫瘍外科学分野)らの研究グループは、喫煙者・非喫煙者にかかわらず高頻度に発症する肺腺がんの発がん・進展に新たながん抑制遺伝子 TRIM58 の不活性化が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12月1日付けで掲載されましたのでお知らせします。TRIM58 は、喫煙の有無に関係なくがんの早期から DNA メチル化という仕組みで働かなくなっており、本研究成果は、この遺伝子変化を標的にした肺腺がんの早期診断や新規治療法開発への応用が期待されます。

## (報道概要)

肺腺がんは日本人の肺がんのなかで最も発生頻度が高く、年々増加しています。新しい治療薬の開発によって、以前に比べて治療成績は向上していますが、いまだ十分なものとは言えません。また、初期症状も乏しいことから、早期診断に結びつく分子マーカー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の井本逸勢教授、増田清士准教授(人類遺伝学分野)、丹黒章教授、梶浦耕一郎助教(胸部・内分泌・腫瘍外科学分野)らの研究グループは、喫煙者・非喫煙者にかかわらず高頻度に発症する肺腺がんの発がん・進展に新たながん抑制遺伝子 TRIM58 の不活性化が関与していることを発見しました。

DNA メチル化は、DNA に保存されている遺伝情報の読み出しを抑制する仕組みで、発生や体内の恒常性を維持する重要な分子機構を担っています。この DNA メチル化に異常をきたすと、がんや代謝疾患、免疫疾患、精神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。特にがん細胞では様々な癌抑制遺伝子の不活性化に DNA メチル化異常が関与していることから、これを詳しく調べることで有望な診断や治療標的の発見につながる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、肺腺がん手術組織を用いた解析から、喫煙者・非喫煙者にかかわらず早期に DNA メチル化がおこり、肺腺がん中で特異的に不活性化されている遺伝子を複数見出しました。さらに公共データベース情報やがん細胞を用いた検証を行い、これらの遺伝子の中から DNA メチル化によって不活性化される新たながん抑制遺伝子として TRIM58 を同定しました(図1)。検討を行った全ての肺腺がん組織内で TRIM58 遺伝子上流の DNA にメチル化が起こっており(図2)、これにより TRIM58 遺伝子発現が低下していることを確認しました(図3)。

そこで TRIM58 を高発現している肺腺がん細胞株を作製し、解析を進めたところ、TRIM58 はがん細胞の増殖や腫瘍の形成を抑制することを明らかにしました(図4)。一方 TRIM58 の機能部位に変異を導入すると、このがん抑制機能が不活性化されることも確認しました。TRIM58 によるがん抑制機構の詳細を明らかにするために、TRIM58 を高発現する細胞内の遺伝子発現を調べたところ、細胞間や細胞と間質の間の結合を調節する遺伝子群の量が変化していました。がん発生初期に組織構造が崩壊することが知ら

れており、がん初期における TRIM58 の不活性化がこれらの一因であることが考えられます。

今回の結果から、TRIM58 は喫煙の有無にかかわらず、がんの早期から DNA メチル化によって不活性化されることが示されました。このことは、この遺伝子変化が肺腺がんの早期診断マーカーになりうることを示しています。また癌細胞特異的に TRIM58 の発現を誘導することで、肺腺がんの進行を効果的に抑制できる可能性があります。TRIM58 の不活性化はほとんどの肺腺がんで共通していることが考えられ、今回明らかにしたがん抑制機構を標的とした新薬は広範囲の肺腺がん患者に効果が期待されます。今後研究グループでは、TRIM58 を指標とした早期診断法の確立を目指すと共に、TRIM58 の細胞内機能を特異的に制御する分子を特定することで、肺腺がんにも有効な治療薬の開発を進めていきます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、日本医療研究開発機構「オーダーメイド医療の実現プログラム」の支援のもと遂行され、研究成果は、米国科学誌オンコターゲット (Oncotarget) に 12 月 1 日掲載されました。

掲載誌名 : Oncotarget

論文名 : Frequent silencing of the candidate tumor suppressor TRIM58 by promoter methylation in early-stage lung adenocarcinoma

論文著者 : Koichiro Kajiura, Kiyoshi Masuda, Takuya Naruto, Tomohiro Kohmoto, Miki Watanabe, Mitsuhiro Tsuboi, Hiromitsu Takizawa, Kazuya Kondo, Akira Tangoku, Issei Imoto

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** issehgen@tokushima-u.ac.jp

図1. 新規がん抑制遺伝子の同定過程



図2. TRIM58は癌部で特異的にDNAメチル化される

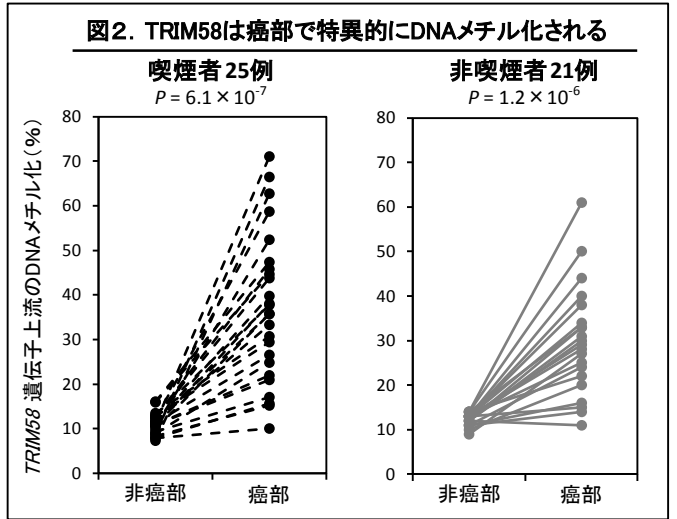


図3. TRIM58蛋白質は肺腺がんで発現が低下していた

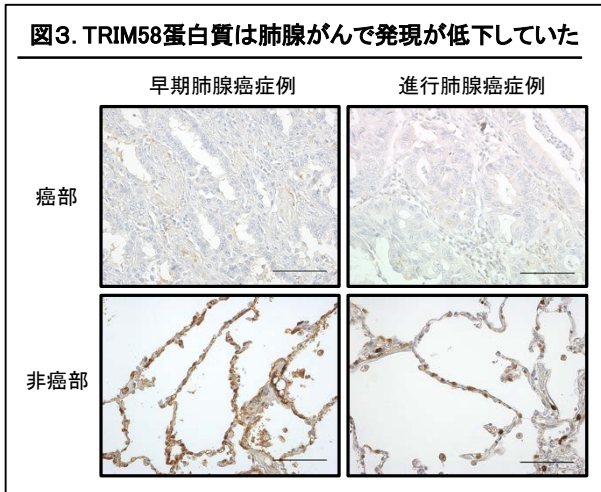


図4. マウス皮下モデルを用いたTRIM58のがん増殖抑制作用の検証  
正常型TRIM58を発現した肺腺がん細胞では腫瘍の形成が抑制され、  
がん細胞内の細胞増殖マーカー(Ki-67)が減少していた。

