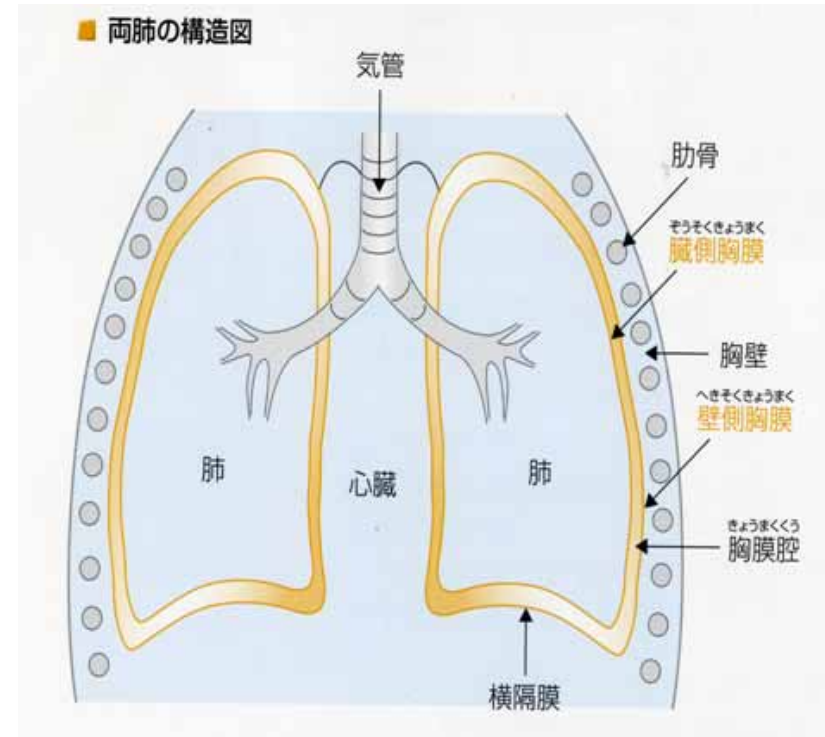


## 悪性中皮腫の原因を明らかにし、新たな診断や治療法を目指した研究をしています

現在年間約400人の患者さんが胸膜悪性中皮腫に罹患されており、今後70年後まではこの病気になられる方が増え続けると考えられています。悪性中皮腫の原因としては、アスベスト(石綿)暴露歴との関係が有名です。今回の東日本大震災でも、復旧工事に関わるアスベスト対策が行われています。胸膜中皮腫は難治性の疾患であるため、新しい治療法の開発が急がれています。

## 胸部に発生する腫瘍です

胸部の肺あるいは心臓などの臓器や胃腸・肝臓などの腹部臓器は、それぞれ、胸膜・腹膜・心膜などという膜に包まれています。これらの膜の表面をおおっているのが「中皮」で、この中皮から発生した腫瘍を中皮腫といいます。

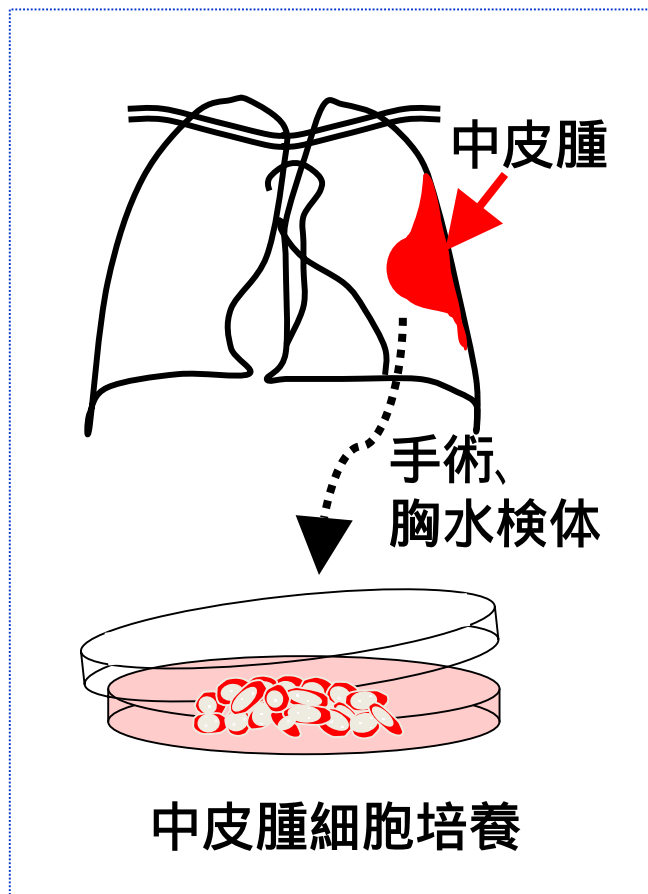


引用文献: 悪性中皮腫の治療をご理解いただくために 総監修 岸本卓巳

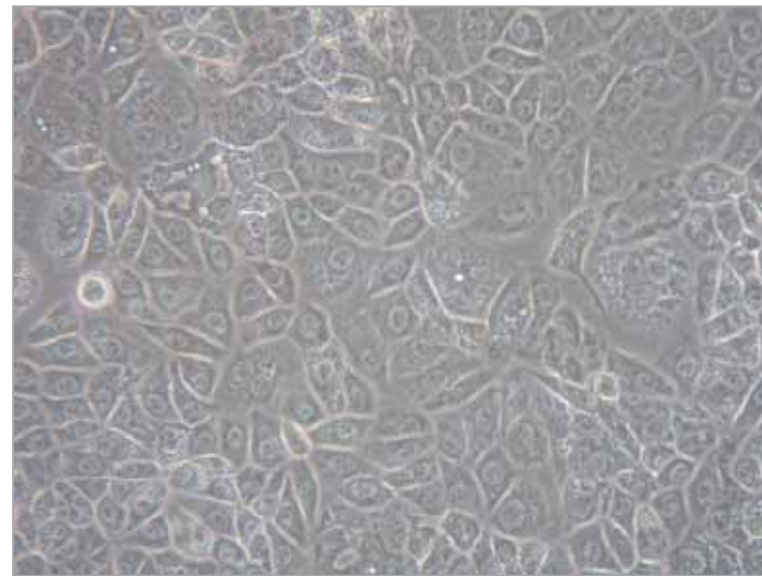
したがって、中皮腫には、その発生部位によって、胸膜中皮腫・腹膜中皮腫・心膜中皮腫などがあります。また、中皮腫には、悪性のものと良性のものがあります。悪性のものには限局性(1ヶ所にかたまりを形成するようなもの)とびまん性(広く胸膜や腹膜に沿ってしみ込むように発育するもの)とがあります。

私たちのグループでは以下の方法で中皮腫の研究に取り組んでいます

## 中皮腫細胞株の樹立



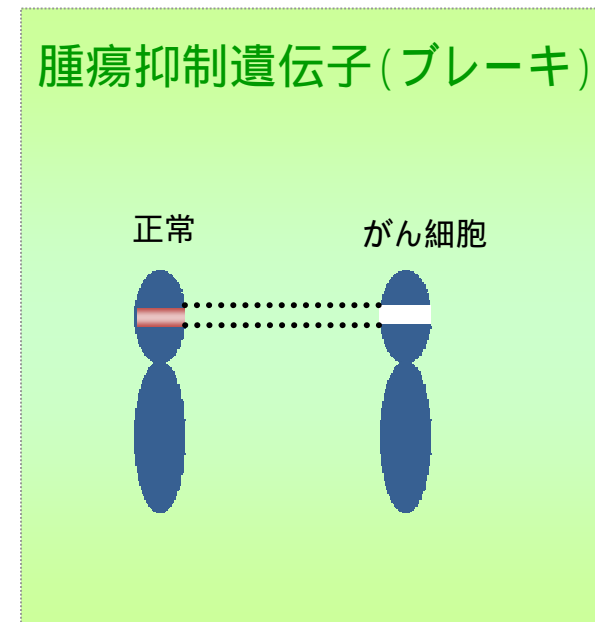
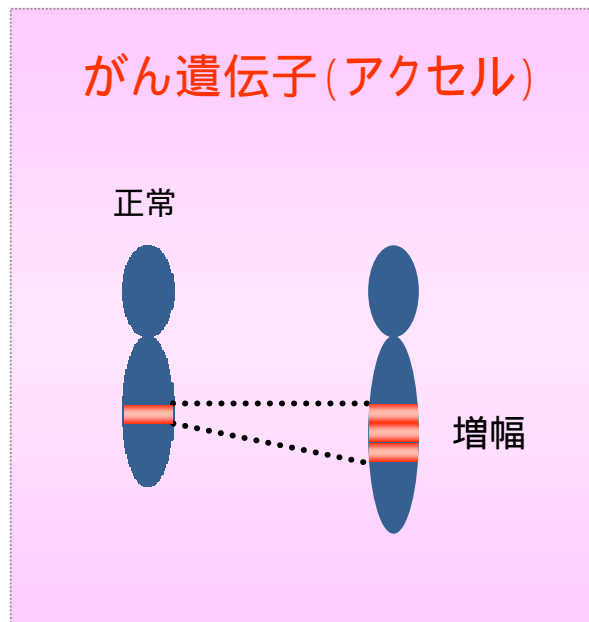
## 樹立細胞株の顕微鏡像



中皮腫の発がん機序の解明のため、我々のグループでは日本人患者由来の中皮腫細胞株の樹立を行ってきており、現在までに20細胞株の樹立に成功しています。

# 中皮腫の発がん機構の解明

中皮腫の発がん機構を解明(がん遺伝子・腫瘍抑制遺伝子の同定)するために樹立した細胞株を用いてアレイCGH、遺伝子発現アレイ、遺伝子解析などの手法を用いて幾つかの中皮腫に特徴的な遺伝子の異常を同定してきています。腫瘍抑制遺伝子である神経線維腫症2型遺伝子(*NF2*)、*p16<sup>INK4a</sup>*遺伝子において高頻度に異常が存在することを明らかにしています。これらの遺伝子の中皮腫発症における役割を明らかにし新たな治療法の開発を目指しています。



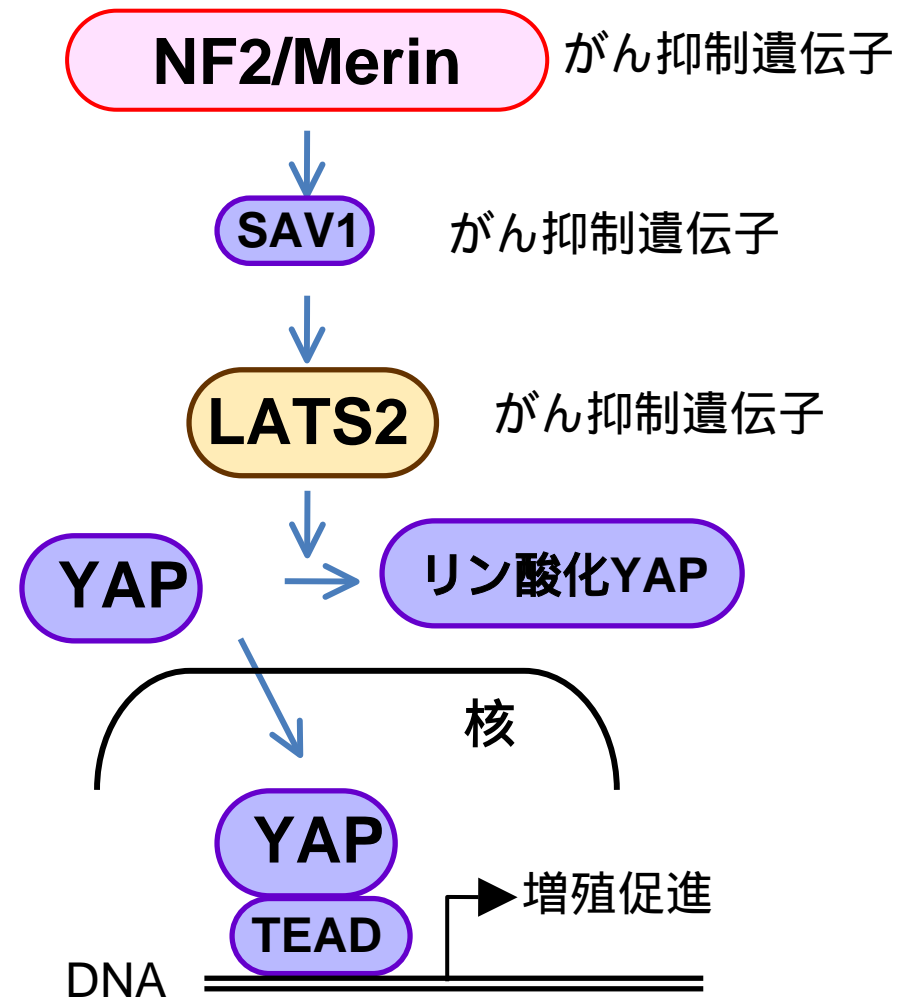
# 悪性中皮腫の発がん機構のしくみ

悪性中皮腫では、がん抑制遺伝子である神経線維腫症2型遺伝子 (*NF2*) が高頻度に異常が存在することを明らかにしています。

その下流にあるSAV1、LATS2も、がん抑制遺伝子として、YAPをリン酸化し、核外に留めておきます。

ところが、これらのがん抑制遺伝子に異常が起きると、YAPが細胞質に留まっていられなくなり、核内に入ってDNAに結合し、細胞を増やす機能を持つたんぱく質を増やしてしまいます。

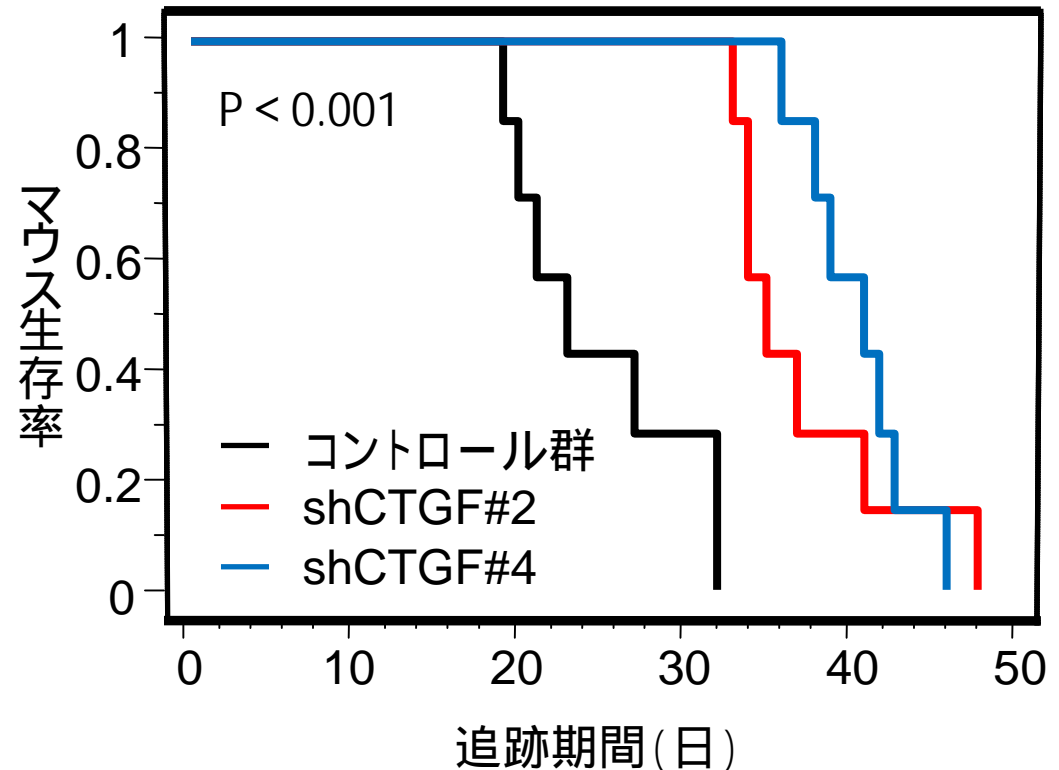
同じたんぱく質でも、細胞の種類などによって、その機能に違いがみられます。



## 悪性中皮腫の治療にむけての研究

先述のとおり、YAPがDNAに結合することにより、様々な遺伝子からたんぱく質が合成されてきます。その中で私たちはConnective Tissue Growth Factor (CTGF)と呼ばれるたんぱく質に注目しました。このたんぱく質は、悪性度の高い悪性中皮腫で強く発現していることがわかりました。

そこでマウスの胸腔にCTGFの発現を抑制した悪性中皮腫細胞を打ち込み、どれだけマウスが長生きできるかを検討しました。コントロール群に比べて、CTGFの発現を低下させた細胞では、有意にマウスの寿命を延ばすことができるようになりました。

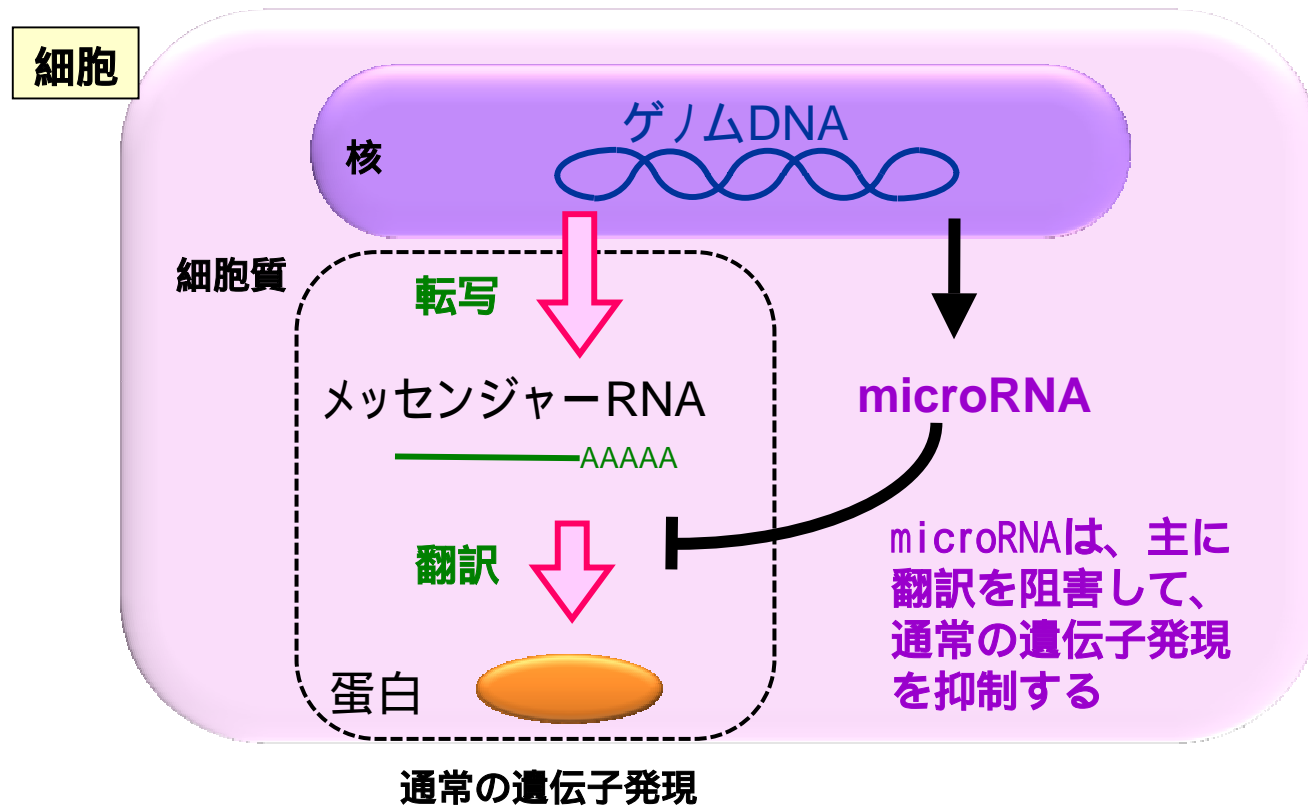


黒線は、何も処理をしていない悪性中皮腫を、赤線と青線はどちらもCTGFの発現を低下させた悪性中皮腫を胸腔に注入したものです。

# 肺がんにおける microRNA の異常

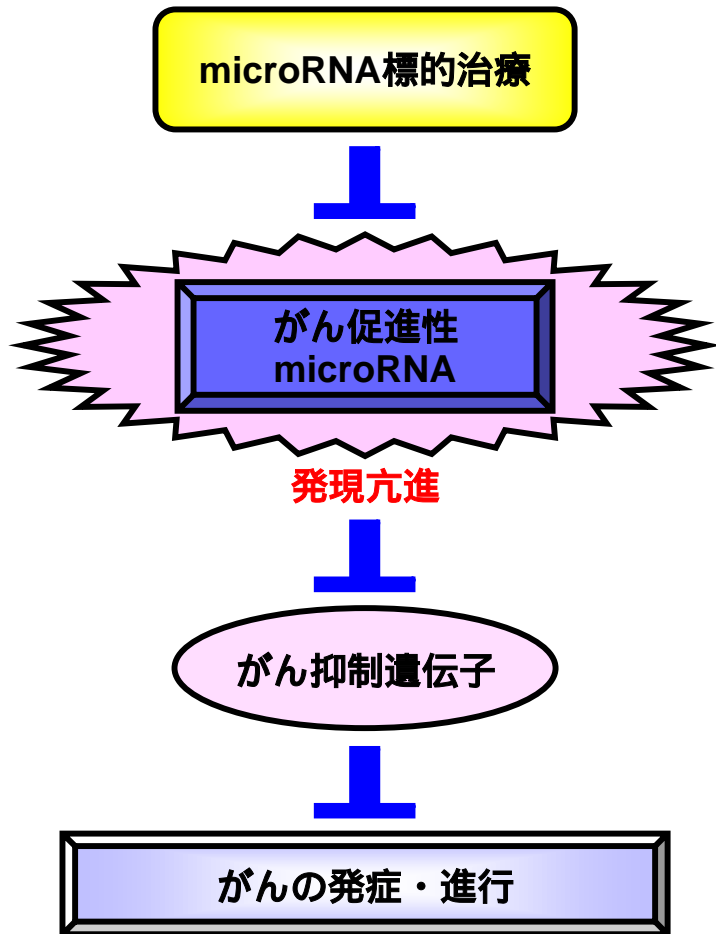
マイクロRNA (microRNA) とは？

非常に短い (約22塩基長) RNA 遺伝子で、ヒトゲノムDNA中に数百個と非常に多数存在します。特定の標的遺伝子の発現を抑制して、細胞増殖・細胞分化等を制御することが分かってきました。

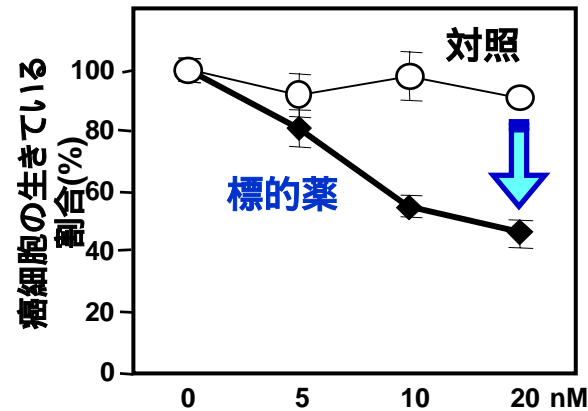


# microRNAに対する標的治療

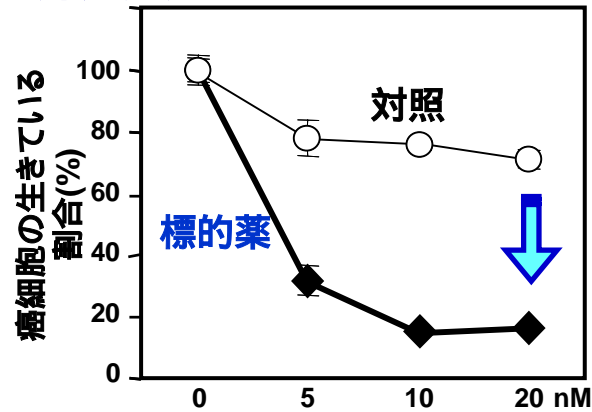
がん促進性microRNAの働きを阻害する標的薬を開発して、肺癌に対する治療効果を検討しています。



肺癌細胞株-A



肺癌細胞株-B



がん促進性 microRNAに対する阻害薬により、多くの癌細胞が死んでいる



## 小細胞肺癌における microRNA の異常

肺癌は非小細胞肺癌（腺癌・扁平上皮癌等）と小細胞肺癌に分類され、小細胞肺癌の発症にASH1遺伝子が重要であることを見出しています。今回は、そのASH1シグナル中のmicroRNAを検討しました。

ASH1シグナル

ASH1

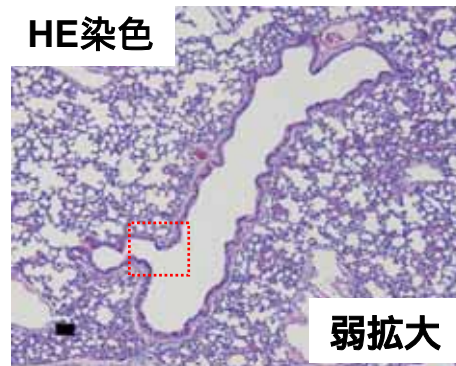


miR-375

ASH1シグナルで  
miR-375という  
microRNAが発現誘  
導されることが判明  
しました。

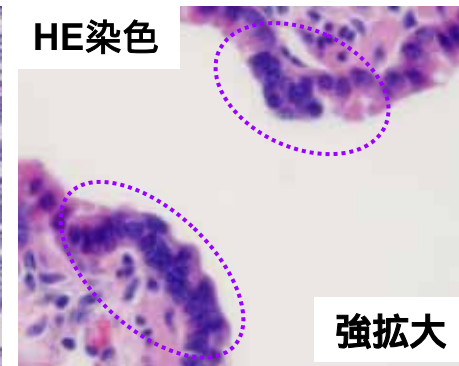
小細胞肺癌の発生母地と考えられる細胞集団を○で示します。これらの細胞では、ASH1発現とmiR-375の発現が特異的に見られます。

HE染色



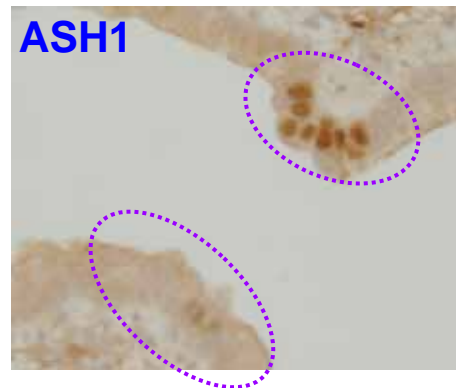
弱拡大

HE染色

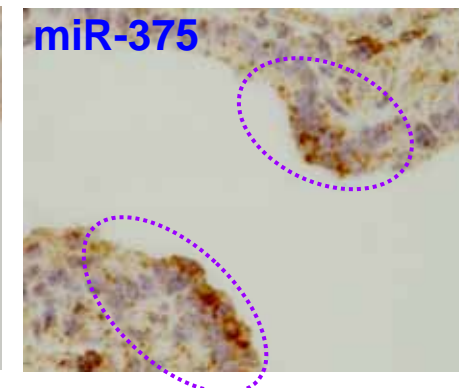


強拡大

ASH1



miR-375



# 小細胞肺癌における microRNA の異常

ASH1シグナル

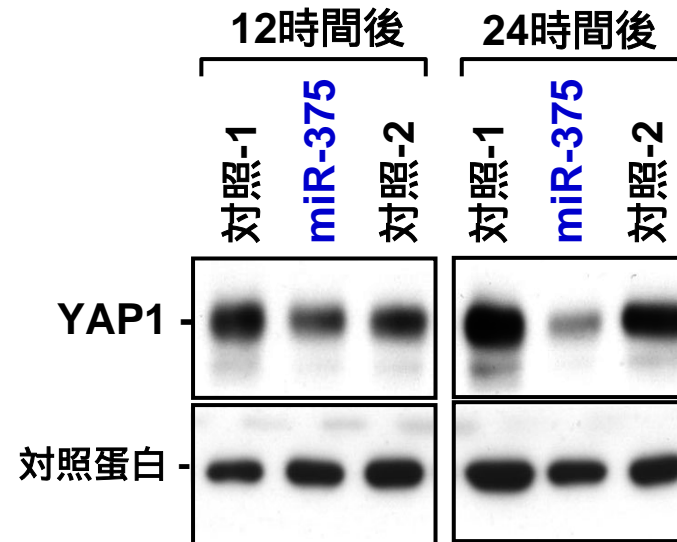
ASH1

miR-375

YAP

ASH1-miR-375シグナルがYAP1遺伝子を標的遺伝子とすることが判明しました

miR-375を肺癌細胞へ導入するとYAP1遺伝子の発現が強く抑制されました。



蛋白発現解析  
(ウェスタンブロット)



# 小細胞肺癌における microRNA の異常

ASH1シグナル

ASH1

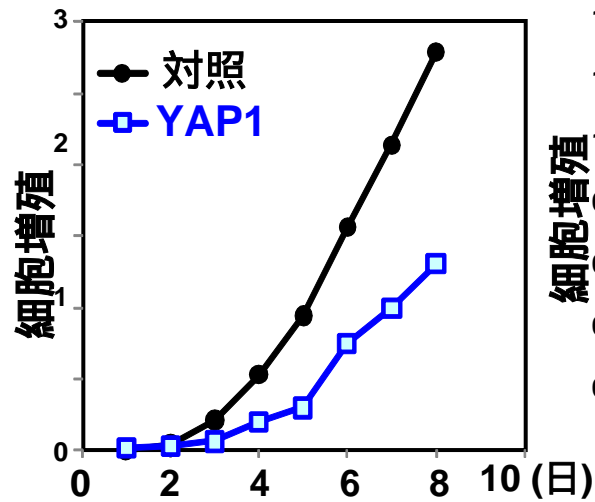
miR-375

YAP

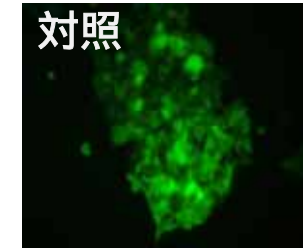
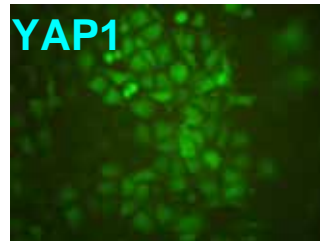
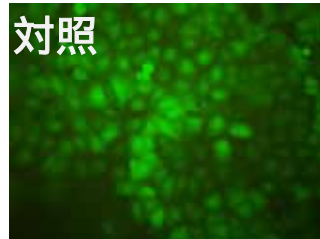
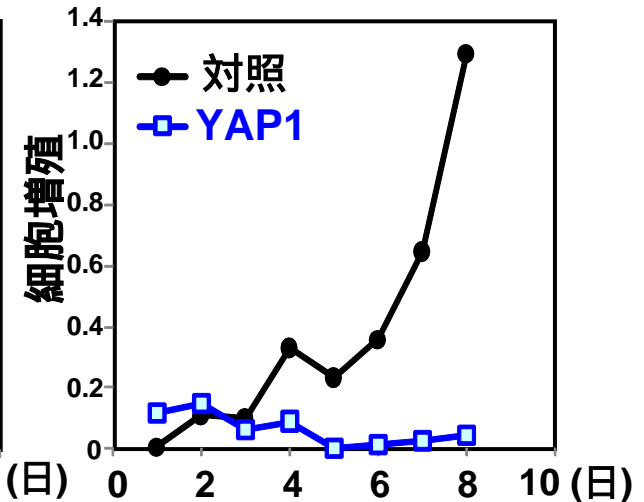
小細胞肺癌  
の増殖抑制

YAP1が小細胞肺癌  
の増殖を抑制すること  
が判明しました

非小細胞肺癌



小細胞肺癌



YAP1導入細胞（緑色に標識）の増殖抑制が  
小細胞肺癌でのみ見られます。

# 小細胞肺癌における microRNA の異常

ASH1

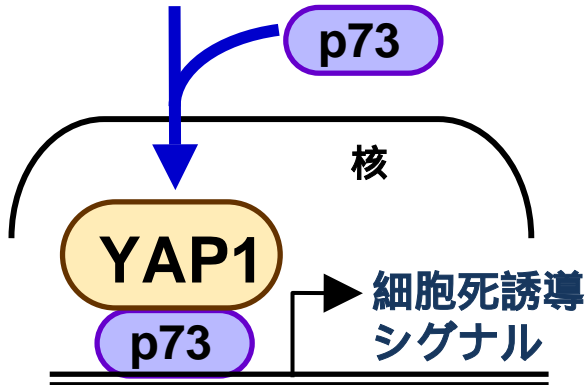


miR-375



YAP1

p73



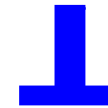
小細胞肺癌の発症に關与するがん遺伝子ASH1が、がん促進性microRNA miR-375の発現を誘導し、このmiR-375が、小細胞肺癌の増殖を抑制するがん抑制遺伝子YAP1の発現を抑制している、という機構が判明しました。YAP1の発現・機能を高めることができれば、小細胞肺癌の治療につながると考えられます。

がん遺伝子



がん促進性 microRNA

発現亢進



がん抑制遺伝子

がんを抑制

がん細胞の増殖促進

がんの発症・進行

# “エピジェネティクス”とは？

## 新しい遺伝子の仕組み(その1)

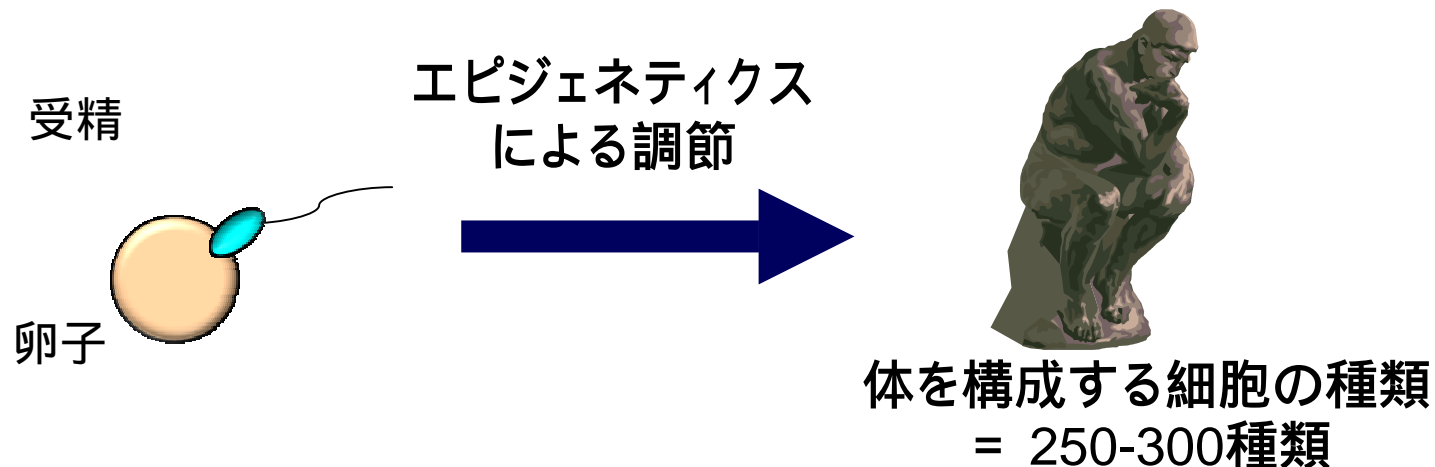
私たち分子腫瘍学部では、“エピジェネティクス”によるがんの発生のしくみ、治療への応用をテーマの一つとして研究しています。

### 👉 “エピジェネティクス” とは？

私たちの体の細胞はDNA(遺伝子)という設計図に従って、タンパク質を作りだします。

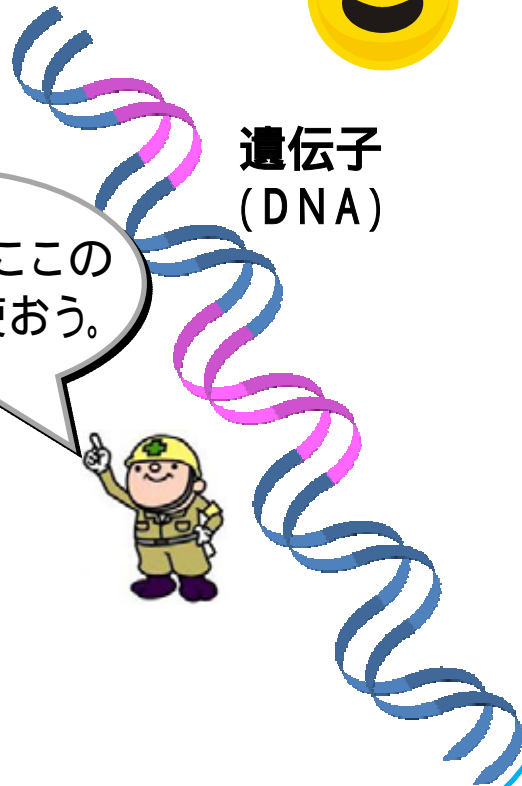
しかし考えてみると、一つの受精卵も、私たちの体を作っている300種類近い異なった細胞も、すべて同じ一組のDNAの設計図から作られているのです。不思議ですね。

この不思議な仕組みは、エピジェネティクスという仕組みで、たいへん巧妙にコントロールされていることがわかってきました。



# “エピジェネティクス”とは？ 新しい遺伝子の仕組み(その2)

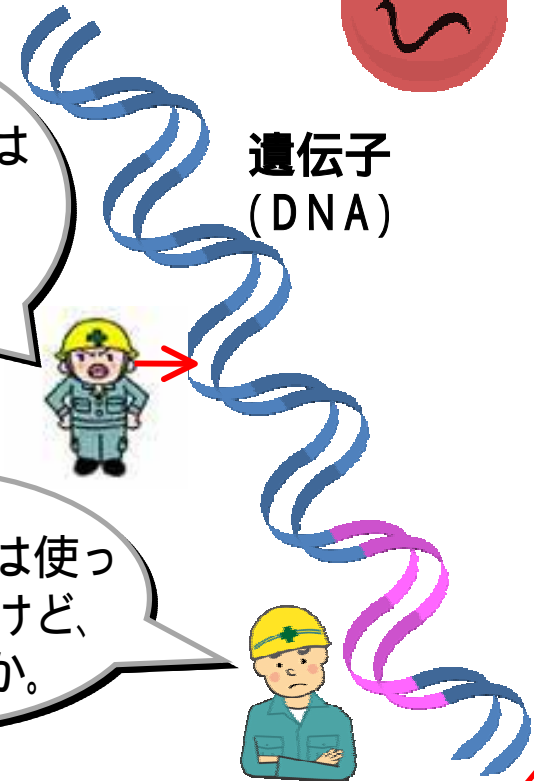
正常細胞



遺伝子  
(DNA)

予定通り、この  
遺伝子を使おう。



がん細胞



遺伝子  
(DNA)

この遺伝子は  
大事だけど、  
使うの  
や~めた。

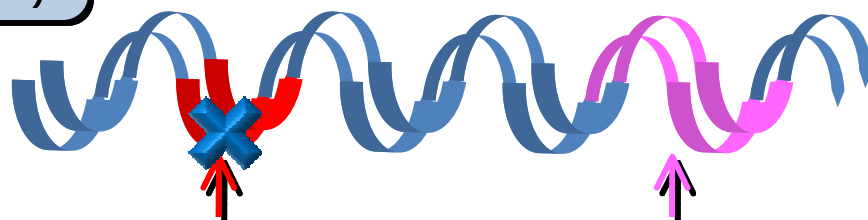
この遺伝子は使っ  
ちゃいけないけど、  
使っちゃうか。

遺伝子の使う場所(  )と使わない場所(  )を、正確に決める仕組みが、“エピジェネティクス”なのです。

# “エピジェネティクス”の異常は“がん”を作る。

遺伝子  
(DNA)

がん細胞の遺伝子



本来は使うべき遺伝子

本来は使ってはいけ  
ない遺伝子



がんの発生を  
抑える遺伝子



がんの発生を  
助ける遺伝子

エピジェネティクスに異常が発生すると、  
・ 使うべき遺伝子が使われず、  
・ 使ってはいけ  
ない遺伝子が使われ

てしまう、  
という困ったことが生じます。  
使われるべき遺伝子には、がんを抑制  
する遺伝子などが含まれます。



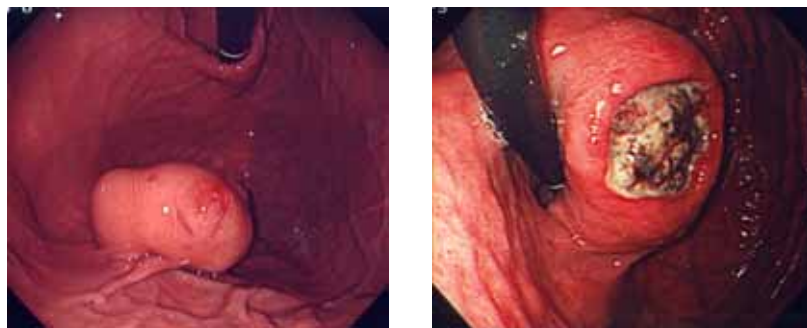
がんの発生

エピジェネティクス異常は、ほとんどすべてのがんにみられる異常です。

がん細胞では、遺伝子変異よりもずっと多くの遺伝子が、エピジェネティクス異常のために、正常に働かなくなっています。

# “エピジェネティクス異常”の検出を がんの診断に応用する。

エピジェネティクス異常は、ほとんどすべてののがん細胞に存在し、また沢山の遺伝子とその影響を受けていることから、がんの診断マーカーとしての応用が期待されます。



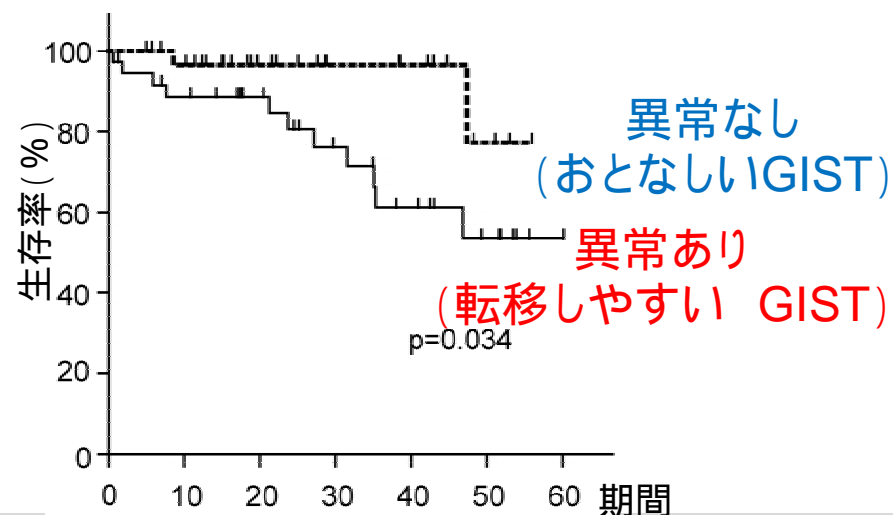
消化管間質腫瘍 (GIST)には、比較のおとなしいGISTと、転移を伴いやすGISTがあります。

このように性格の異なるGISTでは、エピジェネティクス異常の状態が異なっていることがわかりました。

比較のおとなしいGISTと、転移を伴いやすGISTを区別するために有用な3つのマーカーを見つけ出しました。



エピジェネティクス異常の有無によるGISTの予後比較

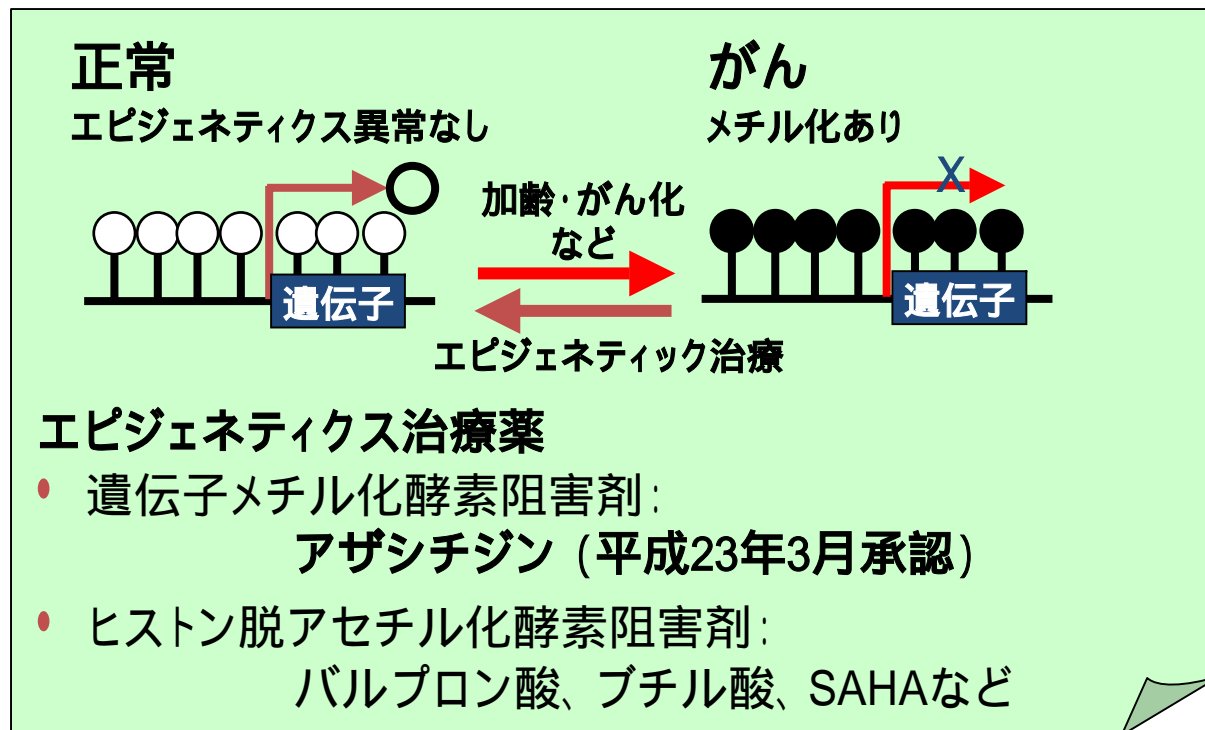




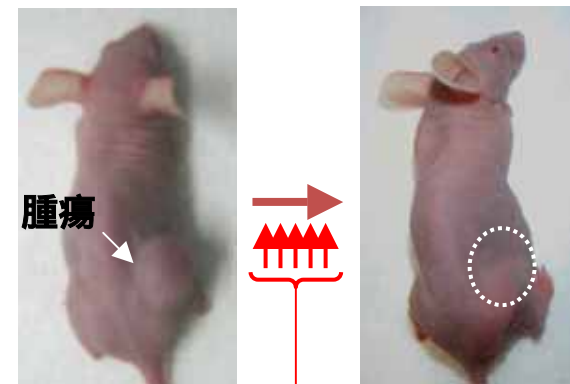
# “エピジェネティクス 異常” を がんの治療標的にする

“エピジェネティクス”異常のうち、一部は加齢が原因といわれています。しかし、誰でも年をとると、エピジェネティクスが異常になるわけではありません。どうして、エピジェネティクスが異常になるのかを、私たち分子腫瘍学部では研究のテーマの一つとしています。

また、エピジェネティクスの異常は治療により、元に戻る可能性があることがわかっています。一部のエピジェネティクス薬は白血病(血液のがん)の治療に使われ、よい治療成績をあげています。ただし、まだ薬の効くしくみが良くわかっていないこともあるため、私たちは薬の効くしくみや新しい薬の開発もテーマとして研究しています。



## 新しいエピジェネティクス治療 (当部にて研究中)



腫瘍内に5日間治療薬を注射した結果、腫瘍はほぼ消失した。