

## 最悪性脳腫瘍の増殖を制御する新たな仕組みを解明

### 発表者：

秋山 徹（東京大学 定量生命科学研究所 分子情報研究分野 特任教授）  
船戸 洸佑（東京大学 大学院理学系研究科 博士課程：研究当時）  
林 寛敦（東京大学 定量生命科学研究所 分子情報研究分野 特任助教）

雑誌名：「EMBO Reports」（9月13日）

DOI 番号：10.15252/embr.201745587

### 発表のポイント：

- ◆ヒストン脱アセチル化酵素（注1）である SIRT2（注2）が最悪性脳腫瘍「グリオブラストーマ（注3）」の腫瘍形成に必須なことを明らかにしました。
- ◆SIRT2 が転写制御因子（注4）である p73（注5）を脱アセチル化し、転写活性を制御する仕組みを明らかにしました。
- ◆本研究成果は、SIRT2-p73 経路を標的とした薬剤の開発や最悪性脳腫瘍の治療に貢献すると期待されます。

### 発表概要：

近年の研究により、腫瘍を構成するがん細胞は多様性をもっており、異なる性質を持つがん細胞が互いに密接に連携することで腫瘍の薬剤耐性や進展、浸潤に寄与していることが明らかとなっています。その中でも「がん幹細胞」と呼ばれる細胞が腫瘍を形成する強い能力（造腫瘍能）を持っていることがわかってきました。

今回、東京大学定量生命科学研究所の秋山徹特任教授、同大学大学院理学系研究科の船戸洸佑大学院生（研究当時）らは、同医学部附属病院の脳神経外科より提供された最悪性脳腫瘍「グリオブラストーマ」の検体を、がん幹細胞を維持した状態で培養（グリオブラストーマ幹細胞）し、その未分化性の維持、増殖に重要な遺伝子のスクリーニングを行い、得られた遺伝子の機能解析を行いました。その結果、1) 脱アセチル化酵素 SIRT2 がグリオブラストーマ幹細胞の造腫瘍性の維持や増殖に必須なこと、2) SIRT2 が p73 を脱アセチル化して、p73 の転写活性を抑制することが腫瘍形成に重要であることを明らかにしました。

本研究成果により、今後、SIRT2 を標的とした薬剤の開発が進み、脳腫瘍の治療に貢献することが期待されます。

### 発表内容：

近年の研究によって、がんを構成しているがん細胞は全く同じものではなく、少数の細胞が特に強い造腫瘍能を持っていることがわかってきました。このような細胞を「がん幹細胞」と呼びます。化学療法や放射線治療によって一時的にがんが小さくなってもまた再発してしまうのは、大部分のがん細胞を殺すことができても、少数のがん幹細胞が生き残ってしまうためだと考えられています。したがって、がん細胞、特にがん幹細胞の増殖に必須の遺伝子を探索し、その機能を解明することはがん研究の最も重要な課題の1つです。

東京大学定量生命科学研究所の秋山徹特任教授、同大学大学院理学系研究科の船戸洸佑大学院生（研究当時）らは、最悪性脳腫瘍「グリオブラストーマ」の検体から、がん幹細胞の性質

を維持した状態の細胞（グリオブラストーマ幹細胞）を培養し、その造腫瘍性の維持や増殖に重要な遺伝子のスクリーニングし、得られた遺伝子の機能解析を行いました。その結果、1) 脱アセチル化酵素 SIRT2 がグリオブラストーマ幹細胞の造腫瘍性の維持や増殖に必須なこと、2) SIRT2 が p73 を脱アセチル化することによって、p73 の転写活性を抑制することが腫瘍形成に重要であることを明らかにしました。

本研究グループは、まず樹立したグリオブラストーマ幹細胞を用いた RNAi (注 6) スクリーニングを行うことにより、増殖に重要な役割を果たす分子の候補として脱アセチル化酵 SIRT2 を同定しました。実際、siRNA により SIRT2 の発現を抑制したり、特異的阻害剤により活性を阻害したりすることによって、グリオブラストーマ幹細胞の増殖が阻害されるとともに CD133 や NESTIN、OLIG2 といった未分化マーカー遺伝子の発現が顕著に低下することがわかりました。さらに、SIRT2 の発現を恒常的に抑制したグリオブラストーマ幹細胞をヌードマウス (注 7) に移植すると、腫瘍形成能が著しく減少していることが明らかとなりました。

次に、SIRT2 が脱アセチル化する標的タンパク質を探索したところ、p53 のファミリー遺伝子である p73 を新たに見出しました。p73 は多くのがんで変異を起こし失活しているがん抑制遺伝子 p53 と同様に、転写制御因子で、主にアポトーシス (注 8) を制御することで、がん細胞の増殖、生存、浸潤等に関与していることが知られています。SIRT2 の発現抑制によるグリオブラストーマ幹細胞の増殖の低下は、p73 の発現を同時に抑制したり、p73 のドミナントネガティブ型 (注 9) を発現したりすると観察されなくなることから、SIRT2 がグリオブラストーマ幹細胞の増殖を促進する上で、p73 は極めて重要な基質であると考えられました。

これらの事実と符合して、SIRT2 による p73 の脱アセチル化によって p73 の転写活性化能が抑制されていることも明らかになりました。さらに、MS 解析 (注 10) によって SIRT2 が p73 の C 末の特定のリジン残基のアセチル化修飾を制御していることがわかりました。これらの結果から、SIRT2 の発現や機能を抑制すると、p73 の C 末の脱アセチル化が阻害され、p73 の転写活性化能が上昇してアポトーシスを誘導し、がん幹細胞を含むがん細胞の増殖を抑えることが明らかとなりました。SIRT2 の阻害剤は、正常細胞の増殖には影響をあたえないことから、今後、SIRT2 を標的とした分子標的薬を創出することによって、最悪性脳腫瘍の撲滅に一步前進することが可能であると考えられます。

#### 発表雑誌：

雑誌名：「EMBO Reports」

論文タイトル：SIRT2-mediated inactivation of p73 is required for glioblastoma tumorigenicity

著者：Kosuke Funato†, Tomoatsu Hayashi†, Kanae Echizen, Lumi Negishi, Naomi Shimizu, Ryo Koyama-Nasu, Yukiko Nasu-Nishimura, Yasuyuki Morishita, Viviane Tabar, Tomoki Todo, Yasushi Ino, Akitake Mukasa, Nobuhito Saito and Tetsu Akiyama\* (†equally contributed author, \*corresponding author)

DOI 番号：10.15252/embr.201745587

アブストラクト URL：

<http://embor.embopress.org/content/early/2018/09/13/embr.201745587>

#### 問い合わせ先：

東京大学定量生命科学研究所 分子情報研究分野  
特任教授 秋山 徹 (あきやま てつ)

東京大学定量生命科学研究所 分子情報研究分野  
特任助教 林 寛敦 (はやし ともあつ)

#### 用語解説：

##### (注 1) ヒストン脱アセチル化酵素

クロマチン構造において主要な構成因子であるヒストンの脱アセチル化を行う酵素 (HDAC)。ヒストンを含むタンパク質は、アセチル化修飾の状態によって酵素活性や遺伝子発現制御などのさまざまな機能が調節される。HDAC は 4 つのクラスに分類される。その中でもクラス III はサーチュインファミリーと呼ばれる。

##### (注 2) SIRT2

ヒトのサーチュインは全部で 7 種類(SIRT1~7) 存在する。SIRT2 は、細胞質と核の両方に局在する。標的タンパク質を脱アセチル化することで酵素活性や安定性を制御し細胞周期や細胞死などのさまざまな生理機能を調節する。

##### (注 3) グリオブラストーマ

脳の機能的部位に生じる腫瘍のうち約 52% を占め、「膠芽腫 (こうがしゅ)」とも呼ばれる。予後が悪く、一年後生存率は約 50% 程度に留まり、五年後生存率は 7.8% と非常に低い。WHO による脳腫瘍の分類では、最悪性とされる grade IV に分類されている。

##### (注 4) 転写制御因子

特異的な核酸配列を認識して結合し、RNA ポリメラーゼや他の転写制御因子などと相互作用することで、転写プロセスに対し影響を与えるタンパク質である。

##### (注 5) p73

アポトーシスを制御するがん抑制遺伝子 p53 のファミリーで転写制御因子。p53 と同様、アポトーシスに必要な遺伝子の発現を誘導する機能をもつ。

##### (注 6) RNAi

RNA 干渉という任意の遺伝子の発現を抑制する手法。発現を抑制したい遺伝子の mRNA 中の配列に相補的な二本差 RNA を細胞に導入すると標的遺伝子の mRNA が分解されタンパク質への翻訳が阻害される。

##### (注 7) ノードマウス

胸腺を欠くため免疫機能が働かないマウス。

##### (注 8) アポトーシス

ダメージにより機能不全になった細胞を除去するために管理・調節された細胞死。多くのがんではアポトーシスの機能が破綻している。

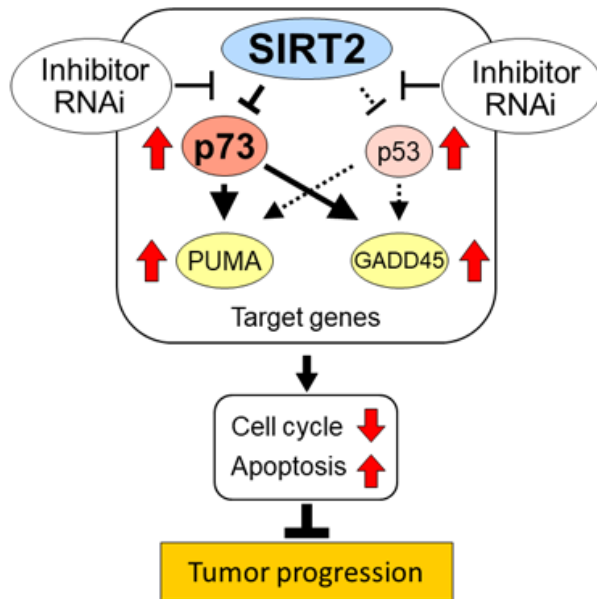
##### (注 9) ドミナントネガティブ (Dominant Negative)

遺伝子の変異産物が正常産物に対して作用して、正常産物の機能を阻害すること。

##### (注 10) MS 解析

質量分析法による解析。遺伝子産物 (タンパク質) をペプチド、アミノ酸に分解して質量を分析することで、修飾の種類や修飾されているアミノ酸残基を同定することができる。

添付資料：



(図)最悪性脳腫瘍の増殖を阻害するための新たな仕組み

SIRT2 の発現を抑制したり、特異的阻害剤によって SIRT2 の機能を阻害したりすると、p73 の C 末のアミノ酸がアセチル化され転写活性が亢進する。その結果、がん幹細胞を含むがん細胞はアポトーシスが誘導され、死滅する。