

がんの新しい治療薬開発に光明 ～がんの進行を早める新たな鍵分子の発見～

千葉大学大学院医学薬学府 堀 直人 博士課程大学院生、薬学研究院 高野 博之 教授、山口 憲孝 准教授のグループは、がんの悪性を促進する新しい鍵分子である、遺伝子発現調節因子 Vestigial-like family member 3 (VGLL3) を発見しました。

この成果により、VGLL3を阻害する作用をもつ、新しいがん治療薬開発が可能になると期待されます。

本研究成果は、2022年4月2日に米国医学誌 *Journal of Cellular and Molecular Medicine* にオンライン掲載されました。

■研究の背景

がんは日本における死因の約3割を占める疾患であり、3人に1人はがんで亡くなるといわれています。がんが進行（悪性化）すると、がんは周囲の臓器に広がり（浸潤・転移）、多臓器の機能を損なわせることによって患者の健康状態を著しく低下させます。このようながんの悪性化の原因として、上皮間葉転換（Epithelial-mesenchymal-transition :

EMT）が知られています。EMTは、細胞間接着の強い上皮系がん細胞が、細胞間接着が弱く運動性が高い間葉系がん細胞の形質を獲得する現象です（図1）。EMTが生じることで、がん細胞は高い運動性を獲得し、多臓器への浸潤・転移が引き起こされます。そのため、がん細胞のEMTのメカニズムを解明することは、がんの新しい治療薬開発に重要です。

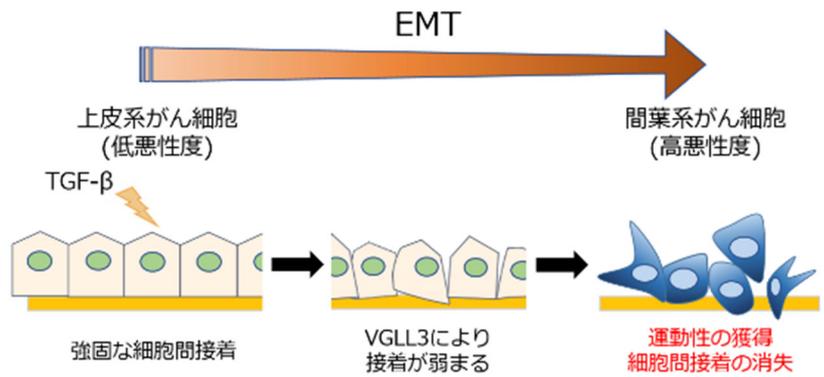


図1. 上皮間葉転換（EMT）の進行によるがん細胞の悪性化

■研究成果

EMTを誘導する原因として、サイトカイン（細胞から分泌されるタンパク質）の1つである Transforming growth factor β (TGF- β) があります。研究グループは、EMT誘導メカニズムを解明するため、遺伝子発現データベースの解析を駆使してTGF- β 刺激によって細胞内発現量の増加する因子を探索し、VGLL3を見出しました。次にVGLL3のEMTへの影響を解析

するため、低悪性度のヒト上皮系がん細胞株を用いて、VGLL3を恒常的に発現する細胞（安定発現株）を作製しました。作製した細胞の形態を確認したところ、細長く伸び、重なるように増殖する間葉系がん細胞の形態を示すことがわかりました（図2）。そこで、VGLL3安定発現株の細胞間接着と細胞の運動性について解析したところ、細胞接着タンパク質 E-cadherinの発現量が著しく減少し、細胞の運

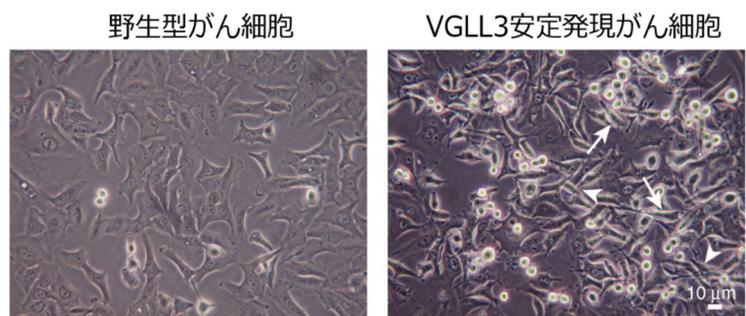


図2. VGLL3安定発現株における間葉系がん細胞の形態
（矢印：細長く伸びた細胞，矢頭：重なった細胞）

動性が上昇していることが判明しました。これらのことから、VGLL3 安定発現株は間葉系がん細胞と合致する特性をもつことがわかりました。

さらに、VGLL3 安定発現株について細胞全体の遺伝子発現解析を行い、VGLL3 による EMT 誘導メカニズムについて解析を行いました。その結果、VGLL3 は、遺伝子発現調節タンパク質 High mobility group AT-hook 2 (HMGA2) の発現誘導を介して細胞間接着の低下や運動性の増進を導くことがわかりました。このことから、VGLL3 による HMGA2 を介した細胞間接着の低下や運動性の増進は、TGF- β 刺激による EMT にも重要であることが明らかになりました。

次に、実際のがんの悪性化における VGLL3 による HMGA2 を介した EMT 誘導の重要性について解析しました。まず、様々なヒトがん細胞における VGLL3 の発現量について遺伝子発現データベースを用いて解析したところ、VGLL3 は高悪性度の間葉系がん細胞において高く発現することがわかりました。そこで細胞内で特定の遺伝子の発現を抑制する作用をもつ RNA である siRNA を用いて、間葉系がん細胞における VGLL3 の発現を抑制したところ、HMGA2 発現量が減少し、細胞間接着の回復や運動性の低下が認められました。さらに、VGLL3 の発現とがん患者の予後との関連性について、がん患者における遺伝子発現と予後のデータベースを用いて解析を行ったところ、乳がん、結腸がん、卵巣がん、頭頸部がん、膵臓がん、腎臓がん、胃がん、子宮頸がんなどの様々ながんにおいて VGLL3 を高く発現するがん患者の予後が悪いことが判明しました。これらのがん組織において、VGLL3 が増加すると HMGA2 の発現も増加することがわかりました。以上の結果から、VGLL3 は HMGA2 の発現を介して EMT を誘導し、がん悪性化を促進する鍵分子であることが明らかとなりました (図 3)。

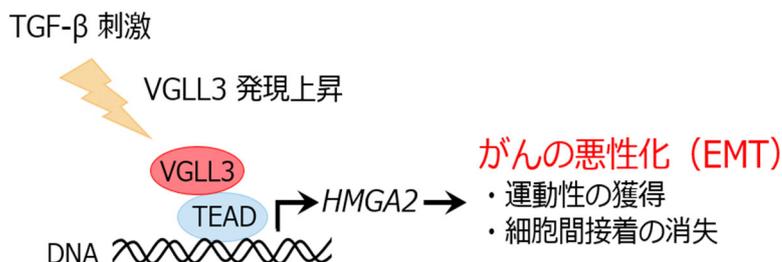


図 3. VGLL3 による HMGA2 を介したがんの悪性化モデル

■今後の展望

本研究から、VGLL3 は HMGA2 の誘導を介して EMT を導く鍵分子であり、実際に悪性化がん細胞において高く発現し、がんの進行を促進していると考えられます。今後、VGLL3 の機能を阻害する作用を持つがんの新しい治療薬開発が可能になると期待されます。

■論文情報

・タイトル: Vestigial-like family member 3 stimulates cell motility by inducing high-mobility group AT-hook 2 expression in cancer cells

・著者: 堀 直人*¹、高倉 勇氣*^{1,2}、杉野 歩美*²、岩澤 修斗*²、野溝 航太*¹、山口 直人*²、高野 博之*¹、山口 憲孝*^{1,2}

*¹ 千葉大学大学院薬学研究院 分子心血管薬理学、*² 千葉大学大学院薬学研究院 分子細胞生物学

・雑誌名: Journal of Cellular and Molecular Medicine

・DOI: 10.1111/jcmm.17279

Link to <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcmm.17279>

本件に関するお問い合わせ・取材のお問い合わせ

<研究について>

千葉大学大学院 薬学研究院 分子心血管薬理学 山口 憲孝 准教授
TEL: 043-226-2869 E-mail: yamaguchinoritaka@chiba-u.jp

<報道について>

千葉大学広報室

TEL: 043-290-2018 E-mail: koho-press@chiba-u.jp