

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	武田はるな
研究機関名	国立がん研究センター
所属部署名	研究所
役職名	独立ユニット長
研究課題名	大腸がん転移機構の解明
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

大腸がん転移はがん微小環境との相互作用により促進することが知られている。本研究では、SB トランスポゾンを用いた生体内スクリーニングの手法により、大腸がん転移に関与する遺伝子やシグナル経路の同定を試みている。DSS 誘導性の大腸炎をトランスポゾンマウスに引き起こすと、腫瘍が悪性化し、転移がんの頻度も上昇した。これらの腫瘍中のトランスポゾン挿入部位を解析すると、炎症関連腫瘍では細胞老化経路遺伝子に高頻度に変異が認められることが明らかとなった。炎症微小環境で形成された腫瘍において細胞老化経路遺伝子に変異が入りやすい原因を探るために、本年度はオルガノイドを用いた詳細な解析を進めた。大腸上皮オルガノイドに様々な炎症性サイトカインを2週間添加し続けると、TNF α を添加した場合に、細胞のエピゲノム変化が引き起こされ、幹細胞様化や細胞老化経路活性化が引き起こされることを見出した。実際、H3K27me3 と H3K4me3 で ChIP-seq を行ったところ、大腸幹細胞マーカー遺伝子や細胞老化経路遺伝子のプロモーター領域で、H3K27me3 の脱メチル化や H3K4me3 のメチル化亢進が認められ、これらヒストンメチル化の状態が大きく変化していた。またこうした遺伝子のエピゲノム変化は、発現上昇と一致していた。さらに、一細胞発現解析を行い個々の細胞での発現変化を比較したところ、細胞老化経路の遺伝子発現や大腸上皮幹細胞マーカーの遺伝子発現は、Ki67 ネガティブの非増殖性細胞で主に誘導されていることが明らかとなった。こうした幹細胞様化した非増殖性の細胞は、Cdkn2a や Trp53 遺伝子の機能欠損変異を獲得すると TNF α 存在下で増殖能を獲得した。このように、炎症性サイトカインによって誘導される細胞状態の変化が、特定の遺伝子変異を選択し細胞増殖能を獲得させる選択圧となることが本年度の研究により明らかとなった。これらの研究成果をまとめ、論文発表やプレスリリースを行った。