

【基盤研究(S)】

生物系 (総合生物)



研究課題名 TGF-βシグナルによる転写調節とがん悪性化機構

東京大学・大学院医学系研究科・教授

みやぞの こうへい
宮園 浩平

研究課題番号: 15H05774 研究者番号: 90209908

研究分野: 腫瘍生物学

キーワード: 細胞内シグナル伝達、細胞医化学、がん微小環境、がん幹細胞、ゲノム科学

【研究の背景・目的】

TGF-β (transforming growth factor-β)は1980年代初頭に軟寒天培地の中で正常線維芽細胞の形質転換を促進する因子として発見された。しかし1985年にTGF-βが上皮細胞など多くの細胞の増殖を抑制することが明らかとなり、TGF-βは腫瘍抑制因子として大きな注目を浴びるようになった。一方で1990年代半ばになってTGF-βが上皮細胞の間葉系細胞への分化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) を促進することが報告され、進行したがんではTGF-βが腫瘍促進因子として働くことが明らかとなり今日に至っている (下図)。

本研究ではTGF-βが腫瘍抑制作用を失い、腫瘍促進因子として作用する分子機構を明らかにし、かつTGF-βの有する多彩な腫瘍促進作用を解明することを目指す。研究遂行にあたっては最近目覚ましい勢いで進歩してきた次世代DNAシーケンス技術を駆使しつつ遂行する。研究は、(課題1) TGF-β-Smadのダイナミックな転写調節機構の解明、(課題2) TGF-βによる上皮間葉転換 (EMT) の調節機構と多彩な表現型の解析、(課題3) がんの浸潤・転移を促進するTGF-βの多彩な作用の解明、の3つの柱で行う。

【研究の方法】

(課題1) TGF-β-Smadのダイナミックな転写調節機構の解明では、クロマチンのダイナミックな変化に伴うSmad結合パターンの変動、がん遺伝子・

がん抑制遺伝子によるSmadの結合パターンの変化とこれに関与する遺伝子を同定し、その作用を明らかにする。(課題2) TGF-βによるEMTの調節機構と多彩な表現型の解析では、転写因子ZEB1 (δEF1) とSmad2/3のChIP-seqによるEMTの分子機構の研究、スプライシング制御因子ESRPによるEMTの調節機構の研究を行う。(課題3) がんの浸潤・転移を促進するTGF-βの多彩な作用の解明では、RNA結合タンパクやmTORシグナル調節分子などを中心に新規分子の機能を研究し、がんの浸潤・転移との関連を明らかにする。

【期待される成果と意義】

本研究は長年にわたって議論となってきたTGF-βが腫瘍抑制作用を失い、腫瘍促進因子として作用する分子機構を明らかにし、かつTGF-βの有する多彩な腫瘍促進作用を解明することを目指す。TGF-βシグナルを標的としたがんの治療はTGF-βファミリーのタンパク質やその受容体を主な標的として研究が進められてきた。TGF-βシグナルのさらなる理解は、これらTGF-βシグナル阻害分子の臨床応用に役立つことが期待される。また、EMTはがんの浸潤・転移に密接に関わっているが、その分子機構は今後も研究が必要と考えられる。本研究でEMT制御分子を明らかにすることで、新たながんの診断・治療法の開発のためのシーズの同定を目指す。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Isogaya K, *Koinuma D, Tsutsumi S, Saito RA, Miyazawa K, Aburatani H, *Miyazono K. A Smad3 and TTF-1/NKX2-1 complex regulates Smad4-independent gene expression. *Cell Res.* 24 (8): 994-1008, 2014.
- Shirakihara T, Horiguchi K, Miyazawa K, Ehata S, Shibata T, Morita I, *Miyazono K, *Saitoh M. TGF-β regulates isoform switching of FGF receptors and epithelial-mesenchymal transition. *EMBO J.* 30 (4): 783-795, 2011.

【研究期間と研究経費】

平成27年度-31年度 153,800千円

【ホームページ等】

<http://beta-lab.umin.ac.jp>

TGF-βの作用の二面性

