

2016  
Sep  
特別号

# Newsletter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

## Ras を起点とした新規の発がんシグナルの発見

生化学講座構造生化学部門の太田聡講師、多胡憲治講師、松儀実広教授、柳澤健教授らは慶応大学との共同研究で、IL-33 前駆体が、がん化型 Ras 変異体の誘導する形質転換とサイクリン D1 のタンパク質合成に必須の役割をもつことを見出しました。その研究成果が、Cellular Signalling 誌の 8 月号に掲載されましたので、太田先生に研究の経緯と意義を伺いました。

論文：Ohta S, Tago K, Funakoshi-Tago M, Matsugi J, Yanagisawa K. Intracellular NF- $\kappa$ B/IL-33 harbors essential roles in Ras-induced cellular transformation by contributing to cyclin D1 protein synthesis. Cell Signal. 2016 Aug;28(8):1025-36. doi: 10.1016/j.cellsig.2016.04.013. Epub 2016 May 4.

### Q1. Ras とは？

多くのがんは、プロトがん遺伝子 (proto-oncogene；がん遺伝子となる前の正常な遺伝子) に変異をもちます。RAS 遺伝子は、様々ながんにおいて高率に変異が見出される最も重要なプロトがん遺伝子の一つであり、その突然変異は多くのがん発症の原因となることが知られています。変異により活性化された RAS 遺伝子産物は、その下流に位置する MAP キナーゼ経路である ERK 経路や AKT 経路を恒常的に活性化します (図)。ERK 経路は細胞増殖を司るシグナル伝達システムであり、その異常な活性化は発がんと密接に関与します。しかしながら、これまでに開発された Ras の下流の構成分子を標的とした抗がん剤は、発がんシグナルを完全に抑制することができないことから、Ras の下流に存在する発がんの根幹となる分子あるいは経路を明らかにすることが求められています。

### Q2. IL-33 とは？

IL-33 は様々な免疫応答を誘導する重要なサイトカインです。IL-33 は種々の臓器の上皮細胞や血管内皮細胞に存在し、組織傷害により細胞外へ放出され、プロテアーゼによる切断を受けると考えられています。その後、IL-33 は Th2 細胞、好酸球などに存在する IL-33 受容体 ST2L に作用し、Th2 タイプの免疫反応を誘導します。一方で、IL-33 前駆体は正常細胞では核内に存在し、分子内に転写因子 NF- $\kappa$ B とクロマチンとの結合ドメインをもちます。これらのことから、細胞内の IL-33 は、遺伝子発現などのサイトカインとは別の役割をもつことが予想されています。

### Q3. 今回のような研究成果が得られたのですか？

これまで、Ras による発がんシグナルの全容は明らかにされていません。また、IL-33 前駆体の細胞内での役割は分かっていませんでした。私達は、Ras の活性型変異体 Ras (G12V) の発現により形質転換したマウス線維芽細胞について遺伝子発現の変動を網羅的に解析しました。この細胞は、接触阻害 (周囲の細胞と接触すると増殖が止まる) が起こらないこと、軟寒天中で増殖可能 (基質との接着なしに増殖できる能力) なこと、などがんに由来する培養細胞に見られる性質をもっています。解析の結果、Ras (G12V) により形質転換した細胞では、IL-33 前駆体の発現が顕著に増加していることが分かりました。また、その IL-33 の発現を shRNA により抑制すると、形質転換が顕著に阻害されることを見出しました。さらに、IL-33 は Ras (G12V) により増加する細胞増殖因子サイクリン D1 の蛋白質合成に必須であることを明らかにしました。

Q4. 今回の研究の意義と今後の展望は（今後期待されることは）？

本研究では、Ras により IL-33 の発現が増加し、その IL-33 が Ras による細胞の形質転換に必要であることを明らかにしました。また、IL-33 前駆体はサイクリンD1 のタンパク質合成を促進することにより、Ras が誘導する発がんシグナルに関与することを示しました（図）。これらの成果は、新たながん治療薬開発への一助となることが期待されます。

