



【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、
広島大学関係報道機関

2020年3月12日

国立大学法人広島大学
大学共同利用機関法人情報・システム研究機構

低酸素環境下乳がんの浸潤転移を促進する分子を発見 — 進行乳がんの治療標的となる可能性 —

【本研究成果のポイント】

- 急速に増殖を続ける乳がんなどの固形がん内部は、酸素供給不足から低酸素環境になっている事が知られています。そのような低酸素環境にあるがん細胞は、抗がん剤や放射線などの治療に抵抗性を示し、がん患者の予後不良に関係する事が示されています。
- 低酸素環境において活性化して、がん細胞の遊走・浸潤を促進し、放射線抵抗性を促進する分子 *GLIS1* を発見しました。
- *GLIS1* は多くの遺伝子をコントロールし、特にその中の *WNT5A* というがん細胞浸潤に関わる遺伝子発現量を増やすことにより、がんの浸潤を促進している事が明らかとなりました。
- データベース解析から、治療法の確立されていない進行乳がんにおいて、*GLIS1* 発現量が高いがん患者の予後は不良である事が明らかとなりました。さらに、低酸素で働く他の転写因子などと比較して、ヒトの正常細胞における *GLIS1* 発現量が明らかに少ないため、副作用の少ない治療標的となり得る可能性が示されました。

【概要】

広島大学原爆放射線医科学研究所 放射線災害医療開発研究分野の島本和美大学院生、谷本圭司講師、廣橋伸之教授、大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 データサイエンス共同利用基盤施設 ライフサイエンス統合データベースセンターの坊農秀雅特任准教授、小野浩雅特任助教、順天堂大学大学院 江口英孝准教授らの研究グループは、低酸素環境（※1）において活性化して、がん細胞の遊走・浸潤（※2）を促進し、放射線抵抗性を促進する分子 *GLIS1* を発見しました。低酸素環境にあるがん細胞では、*GLIS1* 量が増えて、様々な遺伝子発現量（※3）の調節を行うことが明らかとなり、特に *WNT5A* というがん細胞の浸潤を促進することが知られている遺伝子を調節することにより、がん細胞の浸潤能力を高めていることを確認しました。また、遺伝子発現データベースとがん患者予後の解析ウェブツール Kaplan-Meier Plotter（※4）により、乳がん患者の中でも、特にホルモン療法（※5）が効かない進行乳がん患者において、*GLIS1* 発現量の高いがん患者の予後が明らかに悪いことが明らかとなり、実験的にも *GLIS1* 量を減らすことにより、がん細胞の浸潤を抑制することに成功しました。さらに、正常組織における遺伝子発現の大規模測定データベースの比較ウェブツール RefEx（※6）にて、低酸素環境で働く他の転写因子（※7）に比べて、*GLIS1* は特に正常細胞における発現量が少ない事が明らかとなり、副作用の少ないがん治療標的となり得る可能性が示されました。

研究グループでは、今回の研究成果をもとに、低酸素がんの克服にむけた *GLIS1* の機能を調節する薬剤開発研究を計画しており、治療法の確定していない進行乳がん

などに対する治療法開発への応用が期待されます。

本研究成果は、英国時間で 2020 年 3 月 11 日午後 5 時（日本時間：2020 年 3 月 12 日午前 2 時）、英国のオックスフォード大学出版局科学誌「Carcinogenesis」に掲載されました。

<発表論文>

著者

Kazumi Shimamoto、Keiji Tanimoto*、Takahiro Fukazawa、Hideaki Nakamura、Akinori Kanai、Hidemasa Bono、Hiromasa Ono、Hidetaka Eguchi、Nobuyuki Hirohashi

* Corresponding author（責任著者）

論文題目

GLIS1, a novel hypoxia-inducible transcription factor, promotes breast cancer cell motility *via* activation of WNT5A.

掲載雑誌

Carcinogenesis

DOI: 10.1093/carcin/bgaa010

【背景】

酸素は生命機能の維持に必須であり、細胞には酸素欠乏（低酸素）に対応するための厳密な分子機構が備わっています。高山病に代表される環境中の酸素低下のみならず、多くの疾患、例えば、貧血、心臓や血管（循環器）の疾患、肺の疾患、糖尿病、がんなどで酸素供給不足による組織中の低酸素化が疾患発症や増悪と関係することも分かってきました。

低酸素に対する生体反応の研究は、1995 年に低酸素応答性転写因子 HIF-1（※8）が発見されたことにより劇的に進みました。これら一連の低酸素応答機構の研究は、生命の酸素利用機構の解明に貢献したとして、2019 年のノーベル医学賞を受賞しました（<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/>）。本研究グループも、1998 年から継続的に低酸素応答機構の解明研究に取り組んできており、2013 年には、本研究に繋がる研究として、GLIS1 遺伝子が低酸素環境で増加すること、その詳細な機構を解明して発表しました（BBRC2013、441、2、499-506）。GLIS1 は、当初、マウス胎児の発生段階で働く分子として見出されていましたが、山中らは、より効率良く、高品質の iPS 細胞を作製することができる分子として GLIS1 を報告しました（Nature2011、474、7350、225-229）。しかしながら、その注目された機能の詳細は不明なままでした。

低酸素環境下のがん細胞は、劣悪な環境を生き延びる手段として低酸素応答性転写因子などを悪用し、より悪性度の高い（治療が効きにくい、浸潤・転移しやすい）がんに変化する事が知られており、その克服が画期的な治療法開発につながると期待されて、研究が続けられてきました。固形がんの中でも乳がんは、ホルモン療法や新しい分子標的治療法（※9）が有効な、近年飛躍的に予後が改善しているがんですが、ホルモン療法や分子標的薬が効かない進行乳がんは、未だ有効な治療法が確立されておらず、治療法開発に向けて、多くの研究が進められています。

【研究成果の内容】

研究グループでは、低酸素環境下ではどのような遺伝子が活性化（発現量が増加）され、どのような遺伝子が抑制（発現量が減少）されるのか、そして、それらは細胞の中でどのような働きをしているのか、様々な手法を用いて研究を進めてきました。

その中で、GLIS1という、iPS細胞の作製を効率よく高品質に進めることが示された分子に注目し、GLIS1が低酸素環境下で発現亢進すること、その詳細な分子機構を初めて明らかにして報告しました。今回は、低酸素環境下で増加したGLIS1分子が、がん細胞の中でどのような働きをしているのか、低酸素環境下で増えたGLIS1を遺伝子レベルで人工的に減らしたり、人工的に増やしたりして調べました。その結果、GLIS1はがん細胞の増殖を少し遅くする働きがあるようでしたが、明らかに、がん細胞の運動性や浸潤性を促進しました。さらに、GLIS1を人工的に増やしたがん細胞では、がんの浸潤に関わる遺伝子*WNT5A*や放射線応答に関わる遺伝子*CDKN1A*の発現量が増加し、細胞の浸潤能力を高めたり、放射線を照射しても死にくくなったりしました。一方、GLIS1を人工的に抑制すると、浸潤能力が明らかに低下することも明らかになり、GLIS1の人工的な機能調節が治療に結びつく可能性を示しました。そして、遺伝子発現データベースとがん患者予後の解析ウェブツールKaplan-Meier Plotterにより、乳がん患者全体やホルモン受容体を持つ乳がん患者ではその差は見られないのに、ホルモン療法が効かない、ホルモン受容体を持たない進行乳がん患者において、*GLIS1*発現量の高い（GLIS1がよく働いている）がん患者の予後が明らかに悪い（生存期間が短い）ことが明らかとなりました。さらに、正常組織における遺伝子発現の大規模測定データベースの比較ウェブツールRefExにて、低酸素環境で働く他の転写因子HIF-1などに比べて、GLIS1は特に正常細胞における発現量が少ない事が明らかとなり、副作用の少ない（GLIS1の人工的な抑制を行っても正常細胞に影響が少ない）がん治療標的となり得る可能性が示されました。

【今後の展開】

今回、低酸素環境下の乳がん細胞において働く分子GLIS1が、乳がんの浸潤・転移や、放射線などの治療抵抗性獲得に関わり、特に進行乳がんにおいて、治療標的となり得るという結果を得ました。今後、GLIS1機能（量）を人工的に抑制する方法（核酸医薬、既存・新規の薬や化合物）の開発をめざします。また、さらなるGLIS1機能の詳細を明らかにすることにより、GLIS1を人工的に抑制したときの副反応の予測が可能となります。

【参考資料】

図1 *GLIS1* 遺伝子発現増強によるがん細胞浸潤能の促進

GLIS1を人工的に増やした乳がん細胞は、より多くの細胞が特殊な膜を通過し、浸潤していた（青く染まった矢印で示した細胞）。GLIS1量が増えることは、がんの浸潤転移を促進することが明らかとなりました。

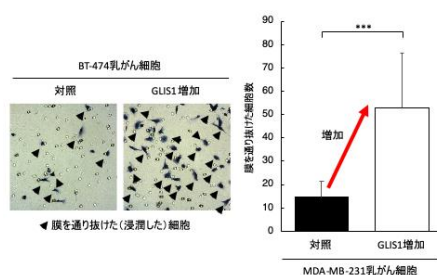


図2 *GLIS1* 遺伝子発現抑制によるがん細胞浸潤の抑制

GLIS1量が増えることは、がんの浸潤転移を促進することが明らかとなったので、そ

の増加を人工的に抑制した。その結果、通常の酸素環境では差が観察されなかったが、低酸素がん細胞では、GLIS1 を抑制すると、特殊な幕を通過し、浸潤する細胞が減少した（青く染まった矢印で示した細胞）。すなわち、乳がん細胞の GLIS1 を、薬などを用いて抑制する事が、がんの浸潤転移を抑制する可能性が示されました。

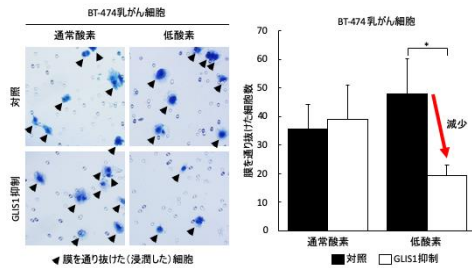


図3 GLIS1 遺伝子発現量の相違による乳がん患者予後（生存率）の違い

遺伝子発現データベースとがん患者予後の解析ウェブツール Kaplan-Meier Plotter により、GLIS1 発現量ががん患者予後にどのように影響しているか解析したところ、乳がん全体（左図）、ホルモン受容体陽性乳がん（中央）では、GLIS1 遺伝子発現量が高くても低くても、患者予後（生存率）に変化は認められなかったが、より進行したホルモン受容体陰性乳がん患者において、GLIS1 遺伝子発現量が高い患者は低い患者に比べて、予後不良（生存率が低下）である事が明らかとなりました。

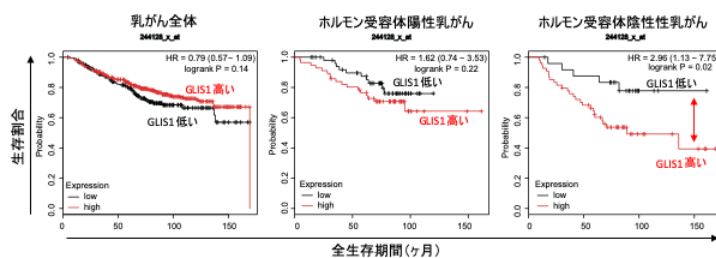


図4 ヒト正常組織における、低酸素環境で働く転写因子遺伝子発現分布

正常組織における遺伝子発現の大規模測定データベースの比較ウェブツール RefEx にて、低酸素環境で働く転写因子 *HIF1A* や *HIF2A* などと比べて、*GLIS1* は特に正常細胞における発現量が少ない事が明らかとなり、副作用の少ない（*GLIS1* の人工的な抑制を行っても正常細胞に影響が少ない）がん治療標的となり得る可能性が示されました。

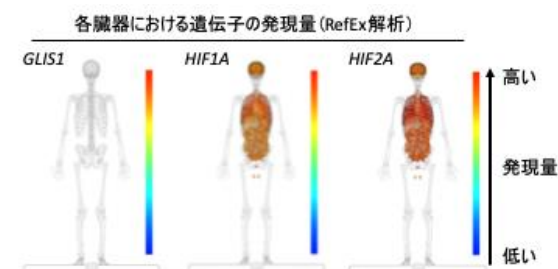
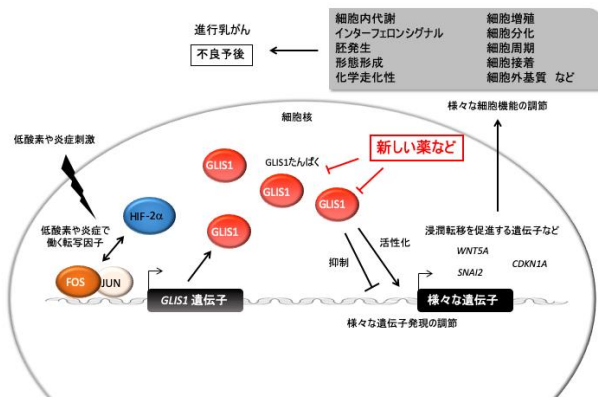


図5 まとめの概念図

以前、低酸素環境や炎症反応などにより、*GLIS1* 遺伝子発現量が増加する機構を報告しました。今回、低酸素環境下の乳がん細胞において働く分子 *GLIS1* が、様々な遺伝子の発現量の調節を行うことにより、乳がんの浸潤・転移や、放射線などの治療抵抗性獲得に関わり、特に進行乳がんにおいて、治療標的となり得るという結果を得ました。今後、*GLIS1* 機能（量）を人工的に抑制する方法（核酸医薬、既存・新規の薬や化合物）により、進行乳がんの予後改善が見込まれます。



【用語解説】

(※1) 低酸素環境

酸素濃度が少ない環境のこと。通常の大気中の酸素濃度はおよそ21%ですが、高い山などに登ると高度が増すごとにその酸素濃度は減ります。また、生体内の酸素濃度は平均5-7%程度といわれ、比較的low酸素環境であると考えられています。多くの固形がん病巣では、がん細胞の増殖速度が速く、作られる血管が間に合わない、または機能不良な血管ができることにより、酸素供給が足りなくなり、低酸素になっている事が知られています。また、この低酸素環境は、がん細胞を、より立ち振る舞いの悪いがん細胞に変化させ、予後を悪くすることも知られています。

(※2) がん細胞の遊走・浸潤

がん細胞の特徴のひとつが、周辺組織へ侵入（浸潤）して、血管やリンパ管を介して離れた臓器へ転移することです。がん細胞の遊走・浸潤能はこれら転移する能力を表していると考えられています。

(※3) 遺伝子発現量

DNAの一部の遺伝情報が読み出された（転写された）RNAの量のこと。DNA上に存在する遺伝子（遺伝情報）は、読み出されてRNAとなり、RNAは翻訳されてタンパク質になって実際に働きますが、そのタンパク質の量的な調節にRNA量（遺伝子発現量）は重要な役割をはたします。

(※4) 遺伝子発現データベースとがん患者予後の解析ウェブツール Kaplan-Meier Plotter (<http://kmplot.com/analysis/>)

21種類のがんについての予後情報と54,000遺伝子の発現量データベース解析ウェブツール。様々な遺伝子の発現量とがん患者臨床情報を比較することにより、遺伝子のがん患者の生存期間への寄与が検討できる。

(※5) ホルモン療法

ホルモンに依存して増殖する乳がんに対して、女性ホルモンが働かないように阻害する治療法であり、現在、乳がんの重要な標準治療法のひとつです。抗ホルモン療法、内分泌療法ともいう。

(※6) 正常組織における遺伝子発現の大規模測定データベースの比較ウェブツール RefEx (<https://refex.dbcls.jp>)

遺伝子発現解析の基準となる正常組織や細胞などの大規模測定データを集め、並列に比較できるように整理し、それらを閲覧できるウェブツール。様々な遺伝子がどのような臓器や細胞でどれくらい発現しているかを比較検討できる。

(※7) 転写調節因子

遺伝子の読み出し量（RNA量）を調節するタンパク質のこと。

(※8) 低酸素応答性転写因子 HIF-1

低酸素などのストレスにより誘導される転写調節因子 Hypoxia-inducible Factor-1 の略号で、低酸素応答の主要な制御因子として注目されています。

(※9) 分子標的治療法

がんなどの疾患において、特異的に働いている分子や遺伝子を見つけて、薬を用いてその量や機能を調節することにより、疾患を治療する療法。

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

広島大学原爆放射線医科学研究所 講師 谷本 圭司

Tel : 082-257-5841 FAX : 082-256-7105

E-mail : ktanimo@hiroshima-u.ac.jp

ライフサイエンス統合データベースセンター 特任准教授 坊農 秀雅

Tel : 04-7135-5508 FAX : 04-7135-5534

E-mail : bono@dbcls.rois.ac.jp

<報道(広報)に関すること>

広島大学広報グループ

〒739-8511 東広島市鏡山1-3-2

TEL : 082-424-3701 FAX : 082-424-6040

E-mail : koho@office.hiroshima-u.ac.jp

ライフサイエンス統合データベースセンター 広報担当

〒277-0871 柏市若柴178-4-4 東京大学柏の葉キャンパス駅前サテライト6階

Tel : 04-7135-5508 FAX : 04-7135-5534

E-mail : public_relations@dbcls.rois.ac.jp

発信枚数：A4版 6枚(本票含む)