

## プレスリリース

### タイトル

## 肺がんの転移抑制機構を解明

### ポイント

- TTF-1 がん遺伝子発現陽性肺腺がん患者では、逆に外科手術後の生存率が高いという、永く未解明なパラドックスを解くことに成功しました。
  - 上記パラドックスの理由が、TTF-1 がミオシン結合蛋白 H (MYBPH) 遺伝子を直接発現誘導し、がん細胞の運動、浸潤、転移を抑制しているためであることを明らかにしました。また、MYBPH による転移抑制の分子メカニズムを明らかとしました。
  - さらに、一部の TTF-1 陽性の肺腺がんでは、MYBPH の発現が DNA の異常なメチル化によって不活化され、より悪性な転移性形質の獲得につながっていることが示唆されました。
  - MYBPH による転移抑制機構とその不活化機構の解明は、肺腺がんの転移抑制法の開発につながることを期待されます。
- (ヨーロッパ分子生物学機構の機関誌 EMBO Journal (エンボジャーナル) オンライン版に、11月15日英国時間午後3時 (日本時間: 11月16日午前0時) 掲載)

### 要旨

肺癌は、1990年代より我が国男性における癌死亡原因の第一位ですが、そのなかでも肺腺がんは、日本を始めとする先進諸国で罹患が増加する傾向にあって、その過半を占めています。名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・祖父江元)の分子腫瘍学分野(高橋隆教授)は、2007年にTTF-1という遺伝子が肺腺がんの特異的ながん遺伝子であることを発見しました。その後、米国の3つのグループからも相次いで同様の知見が報告されました。ところが、奇妙なことにTTF-1の発現が、肺腺がん患者の外科切除後の良好な生命予後と有意に関連することが相次いで報告され、がん遺伝子は悪者であるはずなのに、なぜなのだろうと不思議に思われてきました。

今回、分子腫瘍学分野の細野祥之博士研究員と高橋隆教授らは、ミオシン結合蛋白H(MYBPH)遺伝子の発現がTTF-1によって直接誘導され、がん細胞の運動、浸潤、転移を抑制していることを明らかにしました。また、それが、TTF-1に誘導されたMYBPHが、ROCK1というリン酸化酵素に結合してその働きを抑制し、がん細胞の運動、浸潤、転移に関わる細胞骨格の変化を負に制御しているためであることも明らかとしました。肺腺がん細胞にとっては、自らの増殖や増悪を促進するがん遺伝子のTTF-1が、浸潤・転移を抑制するMYBPHの発現を同時に誘導していると考えられ、自動車にたとえるなら、サイドブレーキを引きながら走っている状況とも言えます。しかし、TTF-1陽性のがん細胞ではしばしばMYBPH遺伝子の発現がDNAの異常なメチル化によって抑制され、サイドブレーキが解除され、より悪性な転移性形質の獲得につながっていることも今回明らかとなりました。

本研究の成果は、TTF-1がん遺伝子発現陽性肺腺がん患者では、逆に外科手術後の生存率が高いという、永く未解明なパラドックスを解いたばかりでなく、MYBPHと同様の働きを持つ薬剤や、MYBPHが不活化されたがん細胞でそれを再び発現させるような薬剤の開発につながる可能性があり、極めて予後の悪い肺腺がんの転移抑制が可能となることを期待されます。

## 1. 背景

肺癌は、我が国における癌死亡原因の第一位であり、一年間に六万人以上が亡くなっています。肺腺がんは、喫煙とは非常に弱い関連性を示す末梢肺から発生する肺がんですが、日本を始めとする先進諸国で依然として増加傾向にあって、今や優にその過半を占めています。私達は、2007年に TTF-1 という遺伝子が肺腺がんの特異的ながん遺伝子であることを発見しました。その後、米国の3つのグループからも相次いで同様の知見が報告され、肺腺がんにとって非常に重要ながん遺伝子であると考えられています。ところが、奇妙なことに TTF-1 の発現が、肺腺がん患者の外科切除後の良好な生命予後と有意に関連することが相次いで報告され、がん遺伝子は悪者であるはずなのに、なぜなのだろうと不思議に思われてきました。

## 2. 研究成果

私達の研究によって、ミオシン結合蛋白 H (MYBPH) 遺伝子の発現が TTF-1 によって直接誘導され、がん細胞の運動、浸潤、転移を抑制していることが明らかとなりました。MYBPH は、細胞骨格の制御に関わるミオシンに結合する蛋白の一つとして単離されましたが、その機能はこれまでほとんど未解明でした。私達は、TTF-1 によって直接誘導された MYBPH が、がん細胞の運動、浸潤、転移において重要な細胞骨格の変化を、ROCK1 というリン酸化酵素に結合してその働きを抑制することによって、負に制御していることを明らかとしました。つまり、肺腺がん細胞において、がんの増殖や増悪過程において車でいうアクセルの働きをするがん遺伝子の TTF-1 によって MYBPH の発現誘導が生じているのは、サイドブレーキを引いて突っ走ろうとしているような状況といえます。しかし、TTF-1 陽性のがん細胞は、巧妙にもしばしば TTF-1 が結合してその発現を誘導する MYBPH 遺伝子のプロモーター領域と呼ばれる部位において、DNA の異常なメチル化を引き起こして、MYBPH の発現を抑制していることも明らかとなりました。

## 3. 今後の展開

本研究の成果は、MYBPH と同様の働きを持つ薬剤を開発したり、MYBPH が不活化されたがん細胞で再び MYBPH を発現させたりできる薬剤の開発を促し、極めて予後の悪い肺腺がんの転移を抑制する新たな戦略の樹立へとつながることが期待されます。

### 【用語の説明】

TTF-1：甲状腺転写因子 1 という名前がついているが、甲状腺以外には細気管支や肺胞の上皮細胞に特異的に発現している、末梢肺の発生・分化に必須な転写因子。肺腺がんでは、その生存に必須なりネッジ特異的ながん遺伝子として働く。

MYBPH：ミオシン結合蛋白 H という名称がついているが、その機能はこれまでほとんど分かっていない。

### 【論文名】

MYBPH は TTF-1 によって転写制御され、細胞運動と転移を抑制する。

MYBPH, a transcriptional target of TTF-1, inhibits ROCK1, and reduces cell motility and metastasis

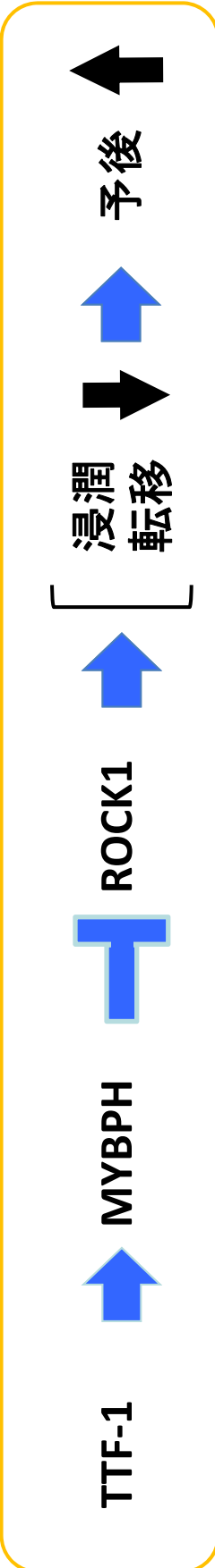
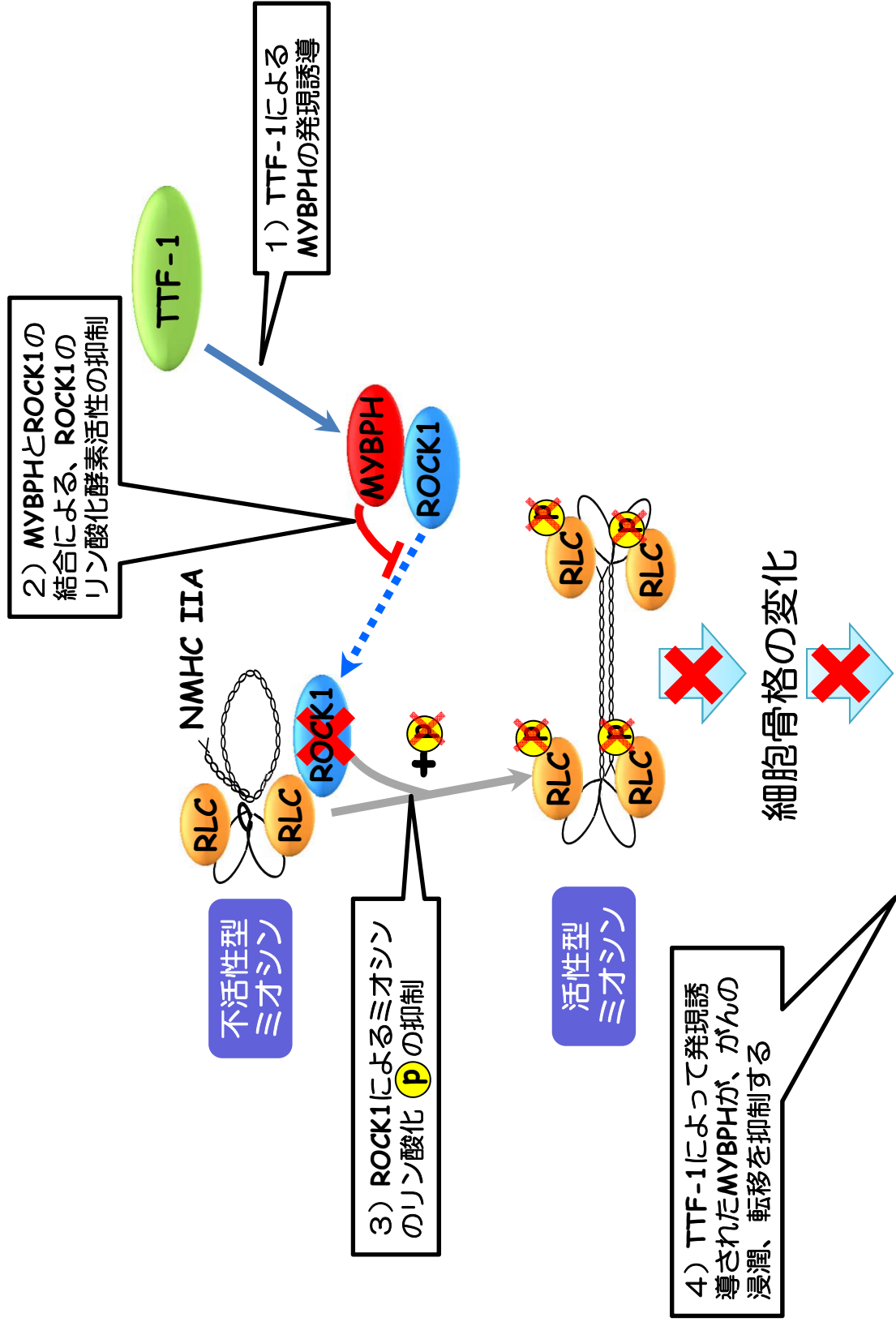
(ヨーロッパ分子生物学機構の機関誌 EMBO Journal (エンボジャーナル) オンライン版に、11月15日英国時間午後3時 (日本時間: 11月16日午前0時) 掲載)

細野祥之<sup>1)</sup>、山口知也<sup>1)</sup>、水谷栄梨<sup>1)</sup>、柳澤聖<sup>1), 3)</sup>、有馬千夏<sup>1)</sup>、富田秀太<sup>1)</sup>、島田友香子<sup>1)</sup>、平岡道代<sup>1)</sup>、加藤省一<sup>1)</sup>、横井香平<sup>2)</sup>、鈴木元<sup>1)</sup>、高橋隆<sup>1)</sup>

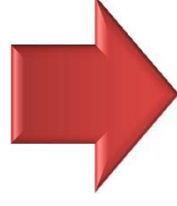
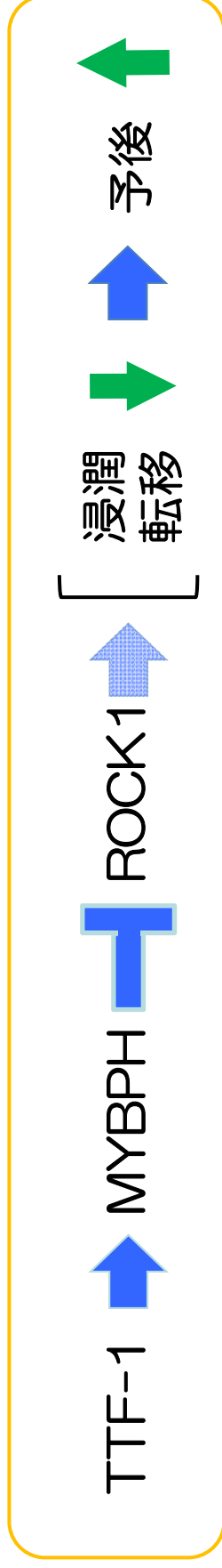
1) 名古屋大学大学院医学系研究科分子腫瘍学分野

2) 名古屋大学大学院医学系研究科胸部外科分野

3) 名古屋大学高等研究院



TTF-1 陽性の肺腺癌では、MYBPHが誘導されることによってROCK1の抑制が生じ、浸潤、転移が抑制され、結果的に外科手術後の予後が良くなる。



TTF-1 陽性の肺腺癌のなかには、MYBPHの発現制御領域に異常なDNAメチル化が生じて、TTF-1陽性にもかかわらず、MYBPHの発現が抑制されているものがある。

