ポスター発表：[1P]11月27日(水)

2024年11月27日(水) 12:55 ~ 14:55 会場 ポスター・展示会場2 (マリンメッセ福岡B館 1F)

[1P-2] ポスター発表

◆ 4. 高次生命現象・疾患 - j. がん組織・がん治療

[1P-871] p53-p53PAD5経路は肝がんにおいてがん化促進に寄与する

○加賀屋 武蔵^{1,2}、小林 直矢^{3,2}、Krishnaraj Jayaraman²、山本 樹^{2,4}、青木 清乃²、田嶋 智子²、坂口 裕紀子²、田端 祐子²、塩川 大介⁵、山本 雅大⁶、松尾 拓哉¹、大木 理恵子² (1. 北里大学・理・生物科学、2. 国立がん研究センター基礎腫瘍学ユニット、3. 東京医科歯科大院・NCC腫瘍医科学分野、4. 千葉大院・医学薬学・先端医学薬学、5. 愛媛大・先端医療創生センター、6. 熊本大・生命科学・腫瘍病理解析学)

がん抑制遺伝子p53は転写活性化因子をコードし、様々なp53標的遺伝子を介してがんを抑制する。我々は、p53標的遺伝子としてp53PAD5を同定し、p53PAD5が細胞にストレス抵抗性を付与することを明らかにした。がん細胞は常にストレスに晒されており、ストレス下のがん細胞を保護するp53PAD5の機能はがん化促進に寄与すると考えられる。多くのがんでp53遺伝子に変異が認められるが、肝臓がんの多くでp53は野生型であることが知られており、近年ではp53が肝臓がんにおいてがん化を促進する可能性が示唆されている。肝臓がんは、最も一般的である肝細胞がん、肝臓内にある胆管由来の肝内胆管がんに分けられるが、どちらのがん種でもp53遺伝子変異は少なく、p53PAD5の遺伝子発現レベルが増加している。そこで、本研究では、p53に誘導されるp53PAD5が肝臓がん細胞にストレス耐性を付与することで、肝臓がんの促進に寄与するという仮説のもと、複数の肝臓がんマウスモデルを用いてp53PAD5の機能を解析した。肝臓特異的な腫瘍形成手法としてHTVi法とSleeping Beautyシステムを組み合わせて、特定のがん遺伝子を肝臓細胞のゲノムに組み込んだ。この時導入する遺伝子の種類によって肝臓がんの種類が変わることが知られており、本研究ではp53PAD5の増加がより大きい肝内胆管がんを誘導したところ、p53PAD5欠損マウスの腫瘍の大きさは野生型に比べて小さいことが示された。また、p53PAD5欠損とがん遺伝子K-RasのG12D変異型発現マウスを掛け合わせて同様の実験を行ったところ、p53PAD5欠損マウスの腫瘍の大きさが野生型に比べて小さいことが示された。これらの結果から、肝臓がんにおいてp53PAD5が腫瘍形成を促進する働きを持つことが示された。現在、p53PAD5の肝臓がんにおける機能解析も進めており、肝細胞がんと肝内胆管がんにおけるp53PAD5の機能を明らかにしたいと考えている。