



細胞のがん化を促進する 新たなメカニズムを解明 ～がんの新規予防法・治療法へ期待～

平成 22 年 12 月 7 日

九州大学大学院薬学研究院薬剤学分野の大戸教授らの研究グループは、DNA の障害などによって活性化される転写因子 Activating Transcription Factor-4 (ATF4) が、細胞の「老化」を抑制し、がん化促進因子として機能することを世界で初めて明らかにしました。不規則な生活パターンや生体リズムの乱れは、発がんリスクを上昇させますが、以前に同グループは、ATF4 が体内時計の機能維持を担う重要な因子であることを明らかにしています。今回の発見は、体内時計の機能異常と細胞のがん化とを結びつける新しい知見であり、体内時計を利用した発がんの防止や新薬の開発に繋がることが期待されます。

この研究は、文部科学省・科学研究費補助金の支援のもとで行われました。

この研究成果は、国際科学誌「*Cancer Research*」に 2011 年 11 月 18 日付けオンライン版で発表されました。

論文名

Stress regulated transcription factor ATF4 promotes neoplastic transformation by suppressing expression of the INK4a/ARF cell senescence factors

研究の背景

がん化した細胞は正常な細胞周期の制御から逸脱した異常な増殖活性を示すが、がん化の初期段階では不可逆的に増殖が停止する「老化」状態に陥る細胞も発生する。がん化シグナルの活性化は異常な DNA 複製を引き起こすが、このようなストレスは細胞老化に関わる遺伝子の発現を誘導する。生体にとって細胞の老化は、がんの発生を防ぐ防御機能のひとつと捉えられているが、増殖シグナルの活性化が過剰になった場合、老化による防御機能は効力を失い、がん化が進行すると考えられている。そのため、発がん過程における細胞のがん化・老化を左右するメカニズムの解明は、がんの予防や新たな治療標的分子の発見に繋がると考えられる。Activating Transcription Factor-4 (ATF4) は、アミノ酸生合成、ER ストレス、細胞分化、増殖、血管新生などに関わる重要な転写因子であるが、様々ながん細胞内で高発現し、増殖の促進や抗がん剤耐性の獲得などに深く関与している。本研究では、細胞のがん化過程における ATF4 の役割に着目し、本転写因子によるがん化・老化の制御機構を明らかにした。

研究の成果

実験は正常な細胞にがん遺伝子を導入する人工的ながん化モデルを用いて検討を行った。がん遺伝子を導入した野生型の細胞は不死化して腫瘍を形成したが、*Atf4* 遺伝子を欠損した細胞では細胞老化が誘導され、がん化に対して抵抗性を示した。がん遺伝子導入後の遺伝子発現の解析結果から、がん化シグナルの過剰な活性化によって、ATF4 および細胞老化誘導因子 INK4a、ARF の発現が誘導されるが、ATF4 はこれら細胞老化誘導因子の発現を抑制し、細胞の老化を回避することで、がん化を促進することが明らかになった。

研究成果の意義

近年、シフトワーカーなどを対象とした疫学的調査や生体リズムを制御する時計遺伝子の変異動物を用いた解析結果などから、体内時計の異常が発がんのリスクを上昇させることが指摘されている。これまで当研究室では ATF4 が時計遺伝子の転写リズムを制御し、体内時計の機能維持においても重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた（参考文献）。今回の発見は、体内時計の機能異常と細胞のがん化とを結びつける新しい知見であり、体内時計を利用した新しいがん予防法の開発や新薬の創製に繋がることが期待される。

参考文献

Koyanagi S, Hamdan AM, Horiguchi M, Kusunose N, Okamoto A, Matsunaga N, Ohdo S. cAMP response element-mediated transcription by activating transcription factor-4 (ATF4) is essential for circadian expression of the Period2 gene. *J. Biol. Chem.*, 286:32416-32423, 2011.

お問い合わせ先

九州大学大学院薬学研究院薬剤学分野教授 大戸茂弘
電話：092-642-6611
メールアドレス：ohdo@phar.kyushu-u.ac.jp