



がん原因遺伝子 ELF3 の新たな機能の解明と新規薬剤の開発

医学系研究科 がんゲノム情報学

助教 鈴木 雅美

<https://researchmap.jp/msuzukicgi>

教授 谷内田 真一

<https://researchmap.jp/read0210591>

研究の概要

ELF3(E74 Like ETS transcription Factor 3)は、正常な上皮組織の維持に重要な役割を担う転写因子である。我々はこれまでに、十二指腸乳頭がんを用いたゲノム解析から ELF3 の不活化変異を見出し、ELF3は新たな“がん抑制遺伝子”であることを報告した。さらにゲノム編集技術により ELF3の発現を調節した胆管上皮細胞株を用いて、ELF3が直接的にその発現を制御する遺伝子として、がんの転移に関与する転写因子や細胞接着分子、免疫細胞を調節する蛋白などを特定し、ELF3の機能低下は細胞の転移・浸潤を増大させることを明らかにした(図1)。

研究の背景と結果

我々の研究グループは、十二指腸乳頭がんの大規模ゲノム解析により ELF3の不活化変異を見出し、正常な上皮組織の維持を担う ELF3 が新たな“がん抑制遺伝子”であることを報告した。一方、肺がんや大腸がんにおいて、ELF3はがん進展に寄与する“がん遺伝子”としても報告されており、臓器や細胞の種類に依存して、がんを抑制する機能と促進させる機能の両方を持つことが分かってきた。このように ELF3は二面性を有しているものの、転写因子としてどのような遺伝子発現を制御してがんの進展に関わるかについては明らかにされていない。本研究では、ゲノム編集技術により ELF3の発現を調節した胆管上皮細胞を用いて網羅的な遺伝子発現解析とクロマチン免疫沈降シーケンス解析を行い、ELF3が直接的に転写を制御する遺伝子の探索を行った。これらの解析から、ELF3のターゲット遺伝子として、上皮間葉転換を担う転写因子である ZEB2および細胞接着に関連する蛋白である cingulin を同定し、ELF3の機能が低下した胆管上皮細胞では、細胞同士の接着を担う構造が乏しいことを電子顕微鏡レベルでも明らかにした(図2)。また ELF3の発現がない細胞では、細胞の浸潤する能力が高く、がんが転移しやすい細胞に形質変化することを示した。さらに ELF3 が免疫細胞を組織に呼び寄せるリポオキシゲナーゼや CXCL16 の発現制御を担うことも明らかにした。実際に、ELF3を高発現させた細胞では、これらの発現が増加し、細胞障害性の免疫細胞を呼び寄せる能力が高いことがわかった。さらにこの細胞に既知のがん原因遺伝子と ELF3の活性化をタモキシフェンにより調節することができる融合蛋白を導入し、マウスの皮下に移植したがん組織を解析すると、ELF3が活性化したがん組織では、リポオキシゲナーゼや CXCL16の発現が増加していることに加えて、細胞接着を担う蛋白の発現に伴って多数の管腔様構造を形成していることが明らかとなった(図3)。一方、ELF3を活性化させていないがん組織では、管腔様構造はほとんど認められず、間葉系細胞のマーカーである vimentin の発現が高かった。これは、ELF3の活性化がないがん組織は、転移・浸潤しやすいことを示唆している(図3)。

研究の意義と将来展望

ELF3の遺伝子異常は、日本人に多い胆道系のがんに多く見られる。新たな“がん抑制遺伝子”として見出した ELF3は、最近では難治性がんにおいて遺伝子増幅を起こしており、スーパーエンハンサーを形成し

てがんの進展を促していることも明らかにされつつある。近年、がん原因遺伝子の異常に基づく最適な治療薬の提供、いわゆる「がんゲノム医療」が実現している。がん原因遺伝子は出尽くした様に思われていた矢先に、ELF3は新規ドライバー遺伝子として同定された。ELF3のがん進展に関わる機能を明らかにすることで、複雑で多様な難治性がんの本態を解明し、がんゲノム医療を見据えた新規薬剤の開発に繋がりたいと考えている。

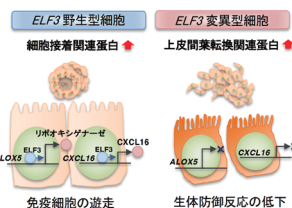


図1. ELF3 に依存したがんの進展機構

正常な上皮細胞において ELF3は、細胞同士の接着を制御している。ELF3が不活化した細胞では、上皮系から間葉系へと形態を変化させ、転移しやすい形質になっていることや、免疫細胞を呼び寄せるシグナル(リポオキシゲナーゼ、CXCL16)が欠如していることを明らかにした。

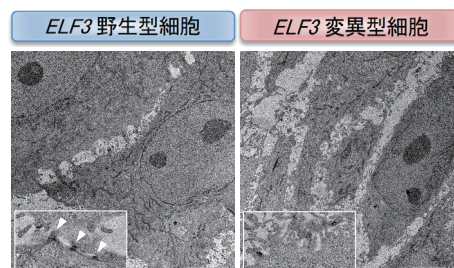


図2: ELF3 野生型および変異型細胞における細胞同士の接着構造

ELF3が発現する胆管上皮細胞では、細胞同士の接着を担う構造(矢頭)が多数存在するのに対し、ELF3遺伝子が欠損した細胞では、その構造がほとんど見られないことを電子顕微鏡で明らかにした。

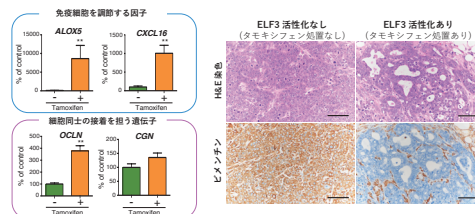


図3. ELF3 を人工的に活性化させた細胞をマウスの皮下に移植したがん組織の解析(左) 関連遺伝子の遺伝子発現の変化: ELF3を薬剤(タモキシフェン)の処置により活性化した細胞を移植したがん組織では、免疫細胞を調節する遺伝子や細胞接着を担う遺伝子の発現が増加していた。(右) がん組織の病理画像: ELF3の活性化したがん組織では、明瞭な管腔構造が多数局在したのに対し、ELF3活性のないがん組織では、間葉系細胞のマーカーである Vimentin の発現が高く、管腔構造がほとんど認められなかった。

特許

論文

参考 URL

キーワード

Suzuki, Masami; Saito-Adachi, Mihoko; Arai, Yasuhito et al. E74-like factor is a key regulator of epithelial integrity and immune response genes in biliary tract cancer. Cancer Research. 2021; 82(2): 489-500. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2988
Yachida, Shinichi; D. Wood, Laura; Suzuki, Masami et al. Genomic Sequencing identifies ELF3 as a driver of ampullary carcinoma. Cancer Cell. 2016; 29(2): 229-240. doi: 10.1016/j.ccell.2015.12.012

<http://www.cgi.med.osaka-u.ac.jp/index.html>

ELF3、転写因子、がん