

【トピックス】

老化関連遺伝子 TARSH の細胞増殖と癌転移における関与

岩下 雄二<sup>\*1</sup>、原田 種展<sup>1</sup>、松田 剛典<sup>1</sup>、杉本 昌隆<sup>2</sup>、丸山 光生<sup>1</sup>

国立長寿医療研究センター研究所

老化機構研究部<sup>1</sup>、老化細胞研究プロジェクトチーム<sup>2</sup>

キーワード: Cellular senescence, Cancer metastasis, TARSH/ABI3BP

1. はじめに

老化は加齢に伴う組織、生体機能の低下であり、その原因の一つとして細胞老化の重要性が注目されている。細胞老化は「不可逆的な細胞周期の停止」と定義され、細胞に対する様々なストレスやダメージによって引き起こされることが知られている [1]。細胞老化によって増殖停止した細胞の集積は、組織機能の低下を招き、個体老化の原因の一つとなると考えられる。一方で、細胞老化による細胞の増殖停止の生理学的意義は、癌抑制機構やアポトーシス（細胞死）と同様に、ストレスやダメージを受けた、潜在的に癌化する危険性のある細胞を排除することだと考えられている（図1） [2]。p53 や p16 などの多くの癌抑制遺伝子が、細胞老化に関与することがすでに数多く報告され、それゆえ細胞の癌化と細胞老化には共通した細胞の増殖調節機構が関与している可能性が示唆されている。細胞老化と癌化、それぞれの制御機構や両者の関係、またそれらの破綻がどのようなしくみで個体老化につながるのかについて、細胞・分子レベルでのメカニズムが徐々に明らかになりつつあるが、未だ

不明な点も多い。本稿では、このようなメカニズムの解明につながる研究として我々のグループが注目している TARSH 遺伝子について、これまで明らかになってきた知見を中心にまとめてみることにする。

2. 老化関連遺伝子 TARSH/ABI3BP

我々は、個体老化のしくみの基礎となる、細胞老化の分子メカニズムを知るために、マウス胚性線維芽細胞 (MEF) の継代培養を繰り返したときに引き起こされる細胞老化モデル系で、発現を変化させる遺伝子をスクリーニングした。その結果、細胞老化、すなわち細胞増殖能が低下する過程で、発現が上昇する遺伝子の一つとして、Target of NESH-SH3 (TARSH/ABI3BP) を新たに同定した（図2） [3]。TARSH は、2001年に癌の異所性転移に対して抑制的に働く分子である NESH の SH3 ドメインに会合する癌関連分子としてすでに単離されていた [4]。その後、ヒトとマウスにおいて TARSH の発現の高い組織の一つは肺であること [3, 5]、興味深いことに、ヒト肺癌での TARSH の発現は低下していること（図3） [6]、さらに悪性甲状腺癌の患者で顕著な発現低下を示すこと [7] などが報告されている。一方で、これま

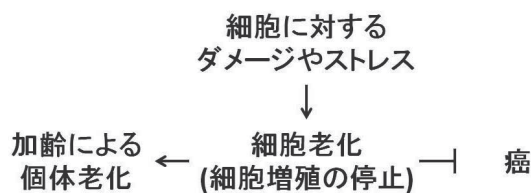


図1 個体老化と細胞老化と癌の関係

細胞に対するダメージやストレスは、不可逆的な細胞増殖の停止である細胞老化を引き起こし、個体老化の原因の一つとなる。一方で、ダメージを受けた、将来的に癌になる可能性のある細胞を増殖させないことで、細胞老化は癌を抑制するしくみとしても機能している。

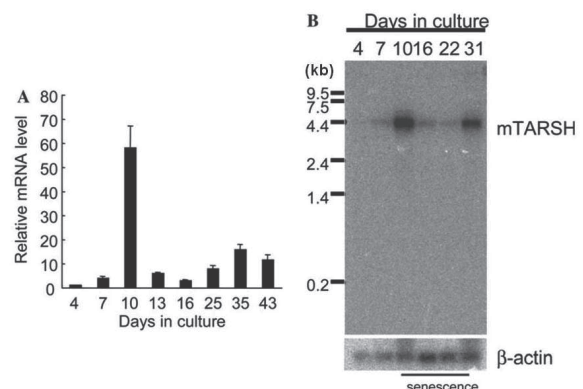


図2 TARSH 遺伝子の細胞老化における発現上昇、参考文献3より改変

継代培養によって MEF を細胞老化させ、TARSH 遺伝子の発現を定量 RT-PCR (A) とノーザンブロットング (B) によって測定すると、細胞老化に伴って TARSH 遺伝子の発現上昇が見られた。

連絡先: 〒 474-8511

愛知県大府市森岡町源吾 35

TEL: 0562-46-2311 (内線 5114)

FAX: 0562-46-8719

E-mail: yuji-i@ncgg.go.jp

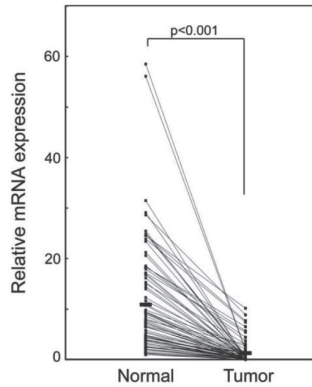


図3 ヒト肺癌における TARSH 遺伝子の発現低下、参考文献6より引用

ヒト肺癌から切除された癌組織と、それに対応する正常肺組織における TARSH 遺伝子の発現を定量 RT-PCR によって測定すると、ほぼ全例の肺癌において TARSH 遺伝子の発現低下が見られた。

での我々のグループが行った機能解析により、TARSH 遺伝子の発現を抑制した MEF は細胞増殖能が低下し、p53 依存的なアポトーシス経路の活性化を示すことが明らかになっている [6]。これらの事実は、TARSH が細胞増殖能を正にも負にも制御しうる分子であり、近年報告された TARSH 遺伝子欠損マウスにおいて、間葉系幹細胞の増殖能が上昇し、骨や脂肪への分化能が低下するという現象 [8]とも考え併せると、TARSH が細胞増殖やそれに関連した癌化や細胞分化などに幅広く、そして複雑に関与していることを彷彿とさせる。

### 3. TARSH の細胞増殖能と肺癌転移における関与

我々は TARSH がどのようなしくみで、細胞増殖を制御しているのかを知る目的で、いくつかの細胞株に TARSH 遺伝子を発現させて増殖能の変化を検証した。最初に、これまでの我々の研究から、TARSH の機能の、少なくとも一部は p53 依存的であることが明らかになっているので [6]、p53 に変異がなく、細胞増殖の活発な細胞として、癌抑制遺伝子である ARF 遺伝子をノックアウト (KO) した MEF を用いて、TARSH の機能 (増殖能) を解析した。ARF KO MEF に TARSH 遺伝子を過剰発現させると、細胞増殖の抑制や、これらの細胞をヌードマウスの皮下に注射して形成させた腫瘍の大きさの減少が見られた。こうした TARSH による細胞増殖の抑制や腫瘍形成サイズの減少は、ARF と p53 のダブル KO MEF では見られなかったもので、これらの TARSH の機能も p53 依存的であることが分かった。次に、マウスの肺癌転移モデルに用いられる B16F10 メラノーマ細胞株に TARSH を過剰発現させると、細胞増殖の抑制が見られ、細胞密度を著しく低下させ、細胞にストレスを与えた状況で形成されるコロニーの数も減少していた。これらの細胞を C57Bl/6 マウスの尾静脈よりインジェクションすると、肺で形成される転移した腫瘍の数が、TARSH 過剰発現により、低下していることも判明した。すなわちこれらの結果は細胞老化関連遺伝

子として同定された TARSH 遺伝子は癌、少なくとも肺癌の増殖抑制のみではなく、転移能にも関与している可能性を示唆している。

### 4. 終わりに

以上の結果から、転移能の高い B16F10 株のような一定の細胞状態において、何らかの刺激 (細胞を取り巻く環境の変化等) で TARSH の発現が減少すると、その結果、細胞増殖能やコロニー形成能が上昇し、癌細胞の肺への転移能を高めるのではないかという仮説を我々は考えている (図4)。今後は TARSH がマウス肺癌転移を抑制する具体的な分子メカニズムを明らかにするために、TARSH と他の結合タンパク質との関わり、TARSH の細胞移動・細胞接着における役割等を明らかにする研究を進めていきたい。また、未だ明らかになっていない TARSH の細胞老化に伴う発現制御のしくみや、細胞増殖抑制能の制御因子について少しでも明らかにできれば、癌という細胞増殖の異常モデルを通して、細胞老化と個体老化の関わりを分子レベルで解明していく手がかりが得られると考えている。



図4 TARSH の肺癌転移における役割

細胞増殖能や転移能の高い、B16F10 などの細胞株で、何らかの刺激で TARSH 遺伝子の発現が低下すると、細胞増殖能やコロニー形成能が上昇し、癌細胞の肺への転移能を高めていると考えられる。

### 参考文献

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013 Jun 6;153 (6) :1194-1217.
2. Collado M, Serrano M. Senescence in tumours: evidence from mice and humans. *Nat Rev Cancer*. 2010 Jan;10 (1) :51-57.
3. Uekawa N, Terauchi K, Nishikimi A, Shimada J, Maruyama M. Expression of TARSH gene in MEFs senescence and its potential implication in human lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Apr 15;329 (3) :1031-1038
4. Matsuda S, Iriyama C, Yokozaki S, Ichigotani Y, Shirafuji N, Yamaki K, Hayakawa T, Hamaguchi M. Cloning and sequencing of a novel human gene

- that encodes a putative target protein of Nesh-SH3. *J Hum Genet.* 2001;46 (8) :483-486.
5. Terauchi K, Shimada J, Uekawa N, Yaoi T, Maruyama M, Fushiki S. Cancer-associated loss of TARSH gene expression in human primary lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006 Jan;132 (1) :28-34.
  6. Wakoh T, Sugimoto M, Terauchi K, Shimada J, Maruyama M. A novel p53-dependent apoptosis function of TARSH in tumor development. *Nagoya J Med Sci.* 2009 Sep;71 (3-4) :109-114.
  7. Cerutti JM, Delcelo R, Amadei MJ, Nakabashi C, Maciel RM, Peterson B, Shoemaker J, Riggins GJ. A preoperative diagnostic test that distinguishes benign from malignant thyroid carcinoma based on gene expression. *J Clin Invest.* 2004 Apr;113 (8) :1234-1242.
  8. Hodgkinson CP, Naidoo V, Patti KG, Gomez JA, Schmeckpeper J, Zhang Z, Davis B, Pratt RE, Mirotsov M, Dzau VJ. Abi3bp is a multifunctional autocrine/paracrine factor that regulates mesenchymal stem cell biology. *Stem Cells.* 2013 Aug;31 (8) :1669-1682.