



岡山大学記者クラブ、文部科学記者会、
科学記者会、熊本県内報道機関

御中

令和 5 年 2 月 15 日
岡 山 大 学
熊 本 大 学

＜小児がんの横紋筋肉腫の悪性度を決める分子メカニズムを解明 ～希少がん・難治がんの治療法開発に光明～＞

◆発表のポイント

- ・小児がんである横紋筋肉腫の悪性度が増強する分子機構として、CDKAL1 によるタンパク質発現機構ががん幹細胞性因子 SALL2 の発現を促進することを発見した。
- ・CDKAL1 による SALL2 の発現増強は、横紋筋肉腫のほか、悪性黒色腫や悪性脳腫瘍などの難治がんにおいても確認された。
- ・CDKAL1 を介したタンパク質発現機構の阻害剤を複数発見した。

(概要説明)

横紋筋肉腫は、小児がんにおける軟部悪性腫瘍としては最も頻度が高いものの、本邦での年間発症数は 100 人程度と推定されており、いわゆる希少がんに分類されます。この希少性ゆえ、横紋筋肉腫の悪性度を決定づける分子メカニズムの研究や新たな治療法の開発が十分に行われていないのが現状です。

岡山大学学術研究院医歯薬学域の藤村篤史助教らのグループは、熊本大学大学院生命科学研究部の富澤一仁教授らとの共同研究により、横紋筋肉腫の悪性度を決める分子機構として、CDKAL1⁽¹⁾による遺伝子発現機構ががん幹細胞集団⁽²⁾を増幅させていることを突き止めました。CDKAL1 はもともと 2 型糖尿病と関連する因子として富澤教授らによって機能解析されてきましたが、がんにおける役割は不明でした。今回、藤村助教らのグループは、CDKAL1 が横紋筋肉腫のがん幹細胞性を司る SALL2 というタンパク質の発現を増強する作用を見出し、この作用を阻害する化合物を複数発見しました。重要なことに、CDKAL1 によるがんの悪性度増強作用は、悪性黒色腫、肝臓がん、前立腺がん、胃がん、悪性脳腫瘍でも確認されました。本研究成果は、希少がんである横紋筋肉腫やその他の難治がんにおける治療法開発につながることで強く期待されます。本研究成果は、2023 年 2 月 14 日（火）17 時に国際科学誌「Advanced Science」のオンラインサイトに掲載されました。

◆研究者からのひとこと

横紋筋肉腫に限らず、希少がんは新たな抗がん剤開発の対象となりにくい疾患です。しかし、少ないながらも患者さん（患児さん）がおられることから、ニーズがあることは間違いありません。陽の当たりにくい研究領域ですが、こうした疾患にも、いつの日か革新的な抗がん剤を届けられるよう、チーム一丸となって研究に取り組んでいます。



藤村篤史 助教

■発表内容

<現状>

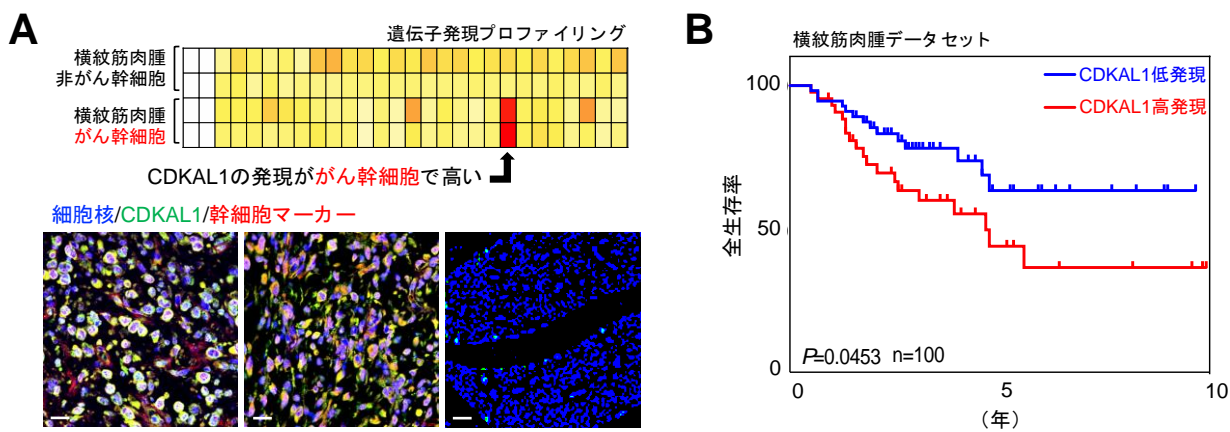
横紋筋肉腫は、本来骨格筋になるべき細胞から発生する悪性腫瘍であり、全身の様々な部位に発生しうる腫瘍です。全症例の約 60%が 10 歳以下の小児に発症し、小児における軟部悪性腫瘍としては最も頻度が高いがん種ですが、日本においては年間 100 症例前後であると推定されており、いわゆる希少がんの部類に入ります。それゆえ、乳がんや大腸がんといった患者さんの数の多いがん種に比べて、基礎的な研究が進んでいるとはいえないのが現状です。

一般的に、がんの悪性度を増す元凶として、がん幹細胞と呼ばれる細胞集団が知られています。がん幹細胞はがん組織の中にごく少数存在しており、普段は息を潜めるように静かにしていますが、自分自身をコピーして増殖する能力に長けており、抗がん剤や放射線などのあらゆる治療法に対して強い抵抗性を示すことから、再発や転移の元凶であると考えられています。他の多くのがん種と同様に、横紋筋肉腫においてもがん幹細胞集団が存在すると考えられてきましたが、がん幹細胞性を決定づける分子メカニズムについては知られていませんでした。上述の通り、がん幹細胞を制圧することができれば横紋筋肉腫の悪性度を抑えることが可能となりうることから、私たちはその分子メカニズムの解明に着手しました。

<研究成果の内容>

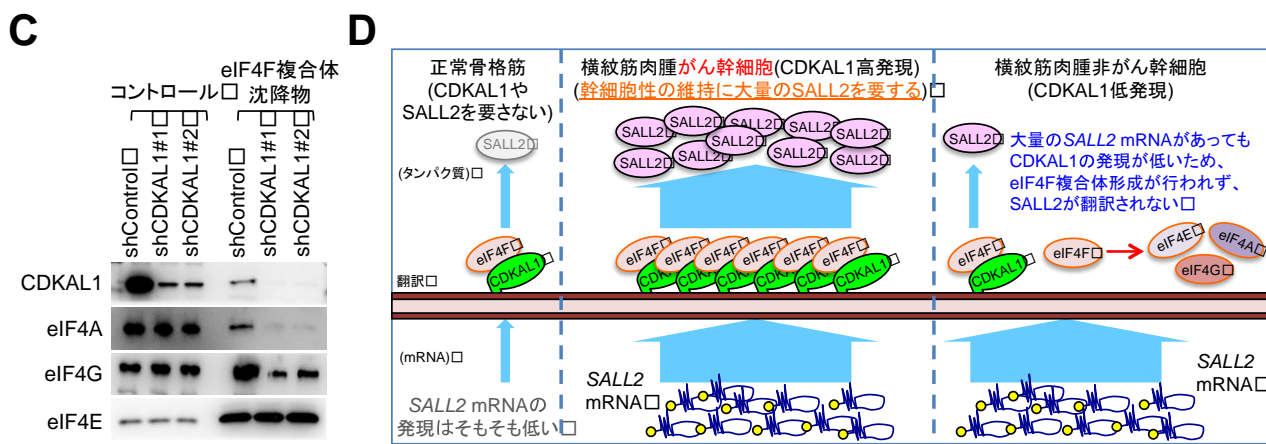
私たちは、横紋筋肉腫のがん幹細胞集団において、CDKAL1 という酵素の発現が上昇していることを発見しました（図 A）。横紋筋肉腫の集団において、CDKAL1 の発現が高い患者さんは、低い患者さんよりも予後が悪いことがわかりました（図 B）。CDKAL1 はもともと 2 型糖尿病の発症メカニズムに関与する因子として、共同研究者である富澤教授らのチームによって詳細な研究が進められてきました。私たちも当初は 2 型糖尿病研究で得られた知見をもとに、横紋筋肉腫における CDKAL1 の役割を解析していましたが、今回、CDKAL1 がこれまでに知られているものとは異なる様式で、翻訳が困難な特定の mRNA⁽³⁾ の翻訳を促進していることを突き止めました。私たちが発見した新たな様式とは、CDKAL1 が翻訳開始因子複合体 eIF4F⁽⁴⁾ の形成を促進するというものです（図 C）。これは世界で初めて発見された現象であり、この分子機構の標的遺伝子にがん幹細胞性因子である SALL2 が含まれることから、がん幹細胞を維持する分子メカニズムとして重要であると考えられます（図 D）。

強調すべき点として、今回私たちが発見した分子メカニズムは、横紋筋肉腫に限らず、悪性黒色腫や悪性脳腫瘍といった難治がんのほか、肝臓がん、前立腺がん、胃がんといった様々ながん種でも同様に重要であることがわかりました。さらに、CDKAL1による翻訳開始因子複合体の形成促進作用を阻害する化合物を複数発見することに成功しました。



横紋筋肉腫のがん幹細胞においてCDKAL1の発現が有意に上昇している

横紋筋肉腫の患者さんにおいて、CDKAL1の発現が高い患者さんの予後は低い患者さんに比べて有意に悪い



CDKAL1はeIF4Fの複合体形成に必須である

CDKAL1-eIF4Fは翻訳が難しいSALL2 mRNAを効率的に翻訳する
 CDKAL1-eIF4Fを標的とすればがん幹細胞を制圧できる可能性あり

<社会的な意義>

本研究で私たちは、小児に発生する希少がんである横紋筋肉腫の悪性度を増強する分子メカニズムとして、CDKAL1による翻訳開始因子複合体の形成促進作用を発見しました。このメカニズムは悪性黒色腫や悪性脳腫瘍などの難治がんにおいても同様でした。私たちが発見した分子メカニズムを阻害するような化合物の開発が実現できれば、がん幹細胞を直接抑え込むことで抗がん作用を発揮するといった、これまでにない革新的な抗がん剤を開発することができるかもしれません。

前述の通り、横紋筋肉腫は患者さんの数が少ないがん種であります。希少がんに対する基礎研究は、患者数の多い他のがん種に比べて劇的な発展を遂げにくいのが現状であります。私たちはこうした疾患に対しても新たな治療戦略を提案できるよう、基礎研究グループと臨床研究グループが協力してプロジェクトを進めて参ります。



■論文情報

論文名：CDKAL1 drives the maintenance of cancer stem-like cells by assembling the eIF4F translation initiation complex

掲載紙：Advanced Science

著者：Huang R, Yamamoto T, Nakata E, Ozaki T, Kurozumi K, Wei FY, Tomizawa K, Fujimura A.

DOI：10.1002/advs.202206542

URL：<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/advs.202206542>

■研究資金

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（課題番号 JP20K07618、研究代表：藤村篤史）、日本医療研究開発機構次世代がん医療創生研究事業（課題番号 JP18cm0106143、JP20cm0106179、研究代表：藤村篤史）、および内藤記念科学振興財団のご支援を受けて実施しました。

■補足・用語説明

(1) CDKAL1

もともとは、アジア人に多い2型糖尿病の発症リスクと関連する因子として注目を集めました。2011年に富澤教授らのグループによって、CDKAL1が特定のtRNAをチオメチル化する酵素であることが発見され、インスリン分泌量に関与していることが報告されました。今回私たちが発表している研究内容においては、CDKAL1が有するtRNA修飾活性とは関係なく、CDKAL1の構造そのものが翻訳開始因子複合体eIF4Fの形成を促進することがわかりました。

(2) がん幹細胞集団

がん組織においては、全体の0.1～1%の割合でがん幹細胞と呼ばれる集団がいることが知られています。がん幹細胞は、自分自身をコピーする能力（自己複製能）・未分化な状態を保つ能力（未分化維持能）・新たにいちからがん組織を作り出す能力（造腫瘍能）・抗がん剤や放射線に抵抗する能力（治療抵抗能）に長けた細胞集団として知られています。再発や転移の元凶であると考えられていることから、これらをターゲットにできる抗がん剤治療方法の開発が進められています。

(3) mRNA

核DNAから転写される物質であり、これをもとにして翻訳システムが細胞内で新たにタンパク質を作り出します。mRNAの翻訳においては、例えば、翻訳開始因子、翻訳伸長因子、翻訳終結因子など、様々なシステムが駆動されます。

(4) 翻訳開始因子複合体 eIF4F

翻訳開始因子複合体eIF4Fは、eIF4E、eIF4A、eIF4Gの3つ組からなる複合体です。特に、eIF4Aはヘリカーゼ活性という機能を持っており、複雑な構造を有するSALL2などのmRNAの翻訳開始に必要であると考えられています。今回私たちは、CDKAL1がeIF4Fと結合して特定のmRNAの翻訳開始を制御していることを発見しました。



<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域

助教 藤村篤史

(電話番号) 086-235-7105

(FAX) 086-235-7111

(メール) atsushi.fujimura@okayama-u.ac.jp

熊本大学大学院生命科学研究部

教授 富澤一仁

(電話番号) 096-373-5050

(FAX) 096-373-5052

(メール) tomikt@kumamoto-u.ac.jp