

平成28年度 HOPE 事業研究助成金（個別研究課題）

研究報告書

（年間）

平成30年4月30日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 国立がん研究センター研究所

住所 中央区築地5-1-1

研究者氏名 大木理恵子



（研究課題）

新規 HSF1 活性化因子 IER5 を介した、がん細胞のストレス抵抗性獲得・がん悪性化機構の  
解明

---

平成28年8月23日付助成金交付のあった標記研究課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

## 研究目的

申請者らは、IER5 が様々なストレスからの回復応答において中心的な役割を果たす HSF1 の活性化因子であることを世界に先駆けて明らかにした。がん細胞は常に低酸素、栄養不足、活性酸素の蓄積といった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 IER5 の機能はがんの発症・進展に重要であると考えられる。

本研究課題では、新規抗がん剤候補となりうる IER5-HSF1 結合を阻害する化合物の同定を行うとともに、IER5 ががんの悪性化・浸潤転移にどのように関わるかを明らかにする。がん種としては、アンメット・メディカル・ニーズに応えるべく、希少がんに焦点を当てる。動物モデルを用い、希少がんの転移成立における IER5 の役割を明らかにする。

本研究を進めることで、新規 HSF1 活性化因子 IER5 を介した、がん細胞のストレス抵抗性獲得・がん悪性化機構を解明し、新規治療法・診断法開発に資する研究成果を得る。

## 研究結果

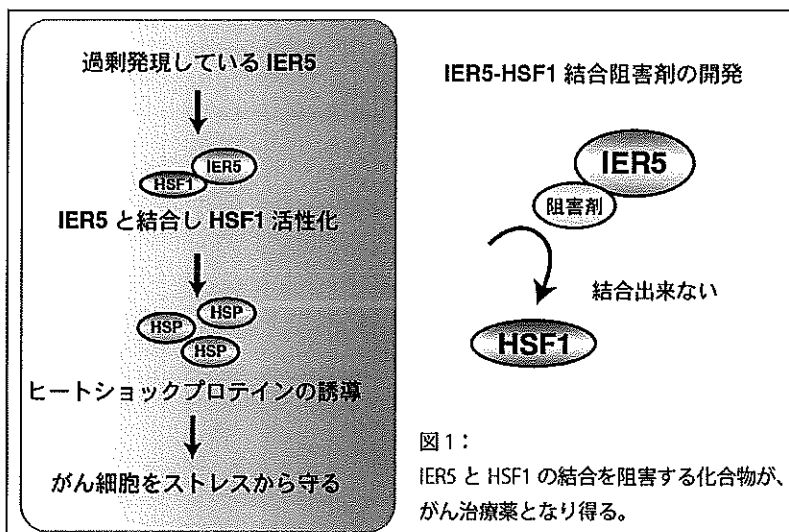
本研究では、新規 HSF1 活性化阻害剤を探索するとともに、転移成立と IER5 経路の関係性を明らかにする。各種ヒトがん材料のデータベース解析を行ったところ、希少がんである皮膚メラノーマ及び卵巣がんにおいて、IER5 発現亢進群で有意に予後が悪いことが明らかになった（未発表データ）。そこで、メラノーマ及び卵巣がん由来の細胞株の血行性転移、腹膜播種（播種性転移）モデルを用いて、転移成立における IER5-HSF1 経路の役割を解析した。

### 研究計画 1：IER5-HSF1 結合を阻害する化合物の同定

IER5、HSF1 はともにがん細胞の増殖に必須であり、IER5 による HSF1 の活性化は両者の結合を必要とする。そこで、本研究課題では IER5-HSF1 結合を阻害する化合物を同定する。現在、細胞内で IER5-HSF1 結合をモニターできる FRET をベースとしたハイスループットスクリーニングに対応するシステムを構築中である。このシステムを用い、IER5-HSF1 結合を阻害する化合物をスクリーニングする。化合物は製薬会社及び公的機関との共同研究により、入手する。

### 研究計画 2：メラノーマの血行性転移に関する研究

同種移植可能なマウスメラノーマ細胞株 B16F10 の Luciferase 導入株を B6 アルビノマウスに尾静脈移植する系を用いて全身諸臓器における転移を検討する。現在、B16F10 の尾静脈移植により、肺、脳、肝、骨等のヒトメラノーマ好発転移部位に高度に転移するデータを得ている。細胞株の IER5 過剰発現株または stable knockdown 株樹立、または IER5 siRNA 処理による一過性の発現抑制を行い、各臓器における転移成立及び転移巣形成過程について発光を使った個体レベルでのイメージングシステムを用いて経過観察し評価を進めた。



### 研究計画3：卵巣がんの播種性転移に関する研究

これまでに、正常卵巣細胞株と比較し、卵巣がん細胞株で IER5 発現量が高いことを明らかにしている。さらに親株と比較し、高転移株で IER5 発現量が亢進すること、加えて *in vitro* 内での培養サンプルと比較し、同細胞をマウスに移植した際の腹水中浮遊サンプルで IER5 発現量が亢進することを明らかにしている（未発表データ）。本研究では、IER5 発現が亢進した高転移性のマウス卵巣がん細胞株に Luciferase 遺伝子を導入し、B6 アルビノマウスに同種移植（腹腔内投与）する系を用いて全身諸臓器における転移を検討した。各種細胞株の IER5 過剰発現株または stable knockdown 株樹立、または IER5 siRNA 処理による一過性の発現抑制を行い、各臓器における転移成立及び転移巣形成過程について発光を使った個体レベルでのイメージングシステムを用いて経過観察し評価した。本研究は、シニアリサチフェロー応募中の山野荘太郎（共同研究者）と遂行した。

### 研究成果

下記の口頭発表を行った。

1. がん抑制遺伝子 p53 が制御する様々ながん制御経路 口頭発表 大木理恵子 第 19 回学習院大学生命科学シンポジウム 2016 年 5 月、於：学習院大学 国内
2. 5. p53 標的遺伝子 IER5 は新規の低リン酸化型の活性化 HSF1 を作り出し、がん化を促進する 口頭発表 大木理恵子 第 11 回 臨床ストレス応答学会大会 2016 年 11 月、於：山口大学 国内
3. IER5 generates a novel hypo-phosphorylated active form of HSF1 and contributes to tumorigenesis 口頭発表 大木理恵子 2016 年 11 月、International Cancer Forum for Young Scientists、2016 年 11 月、於：北海道大学 国内
4. Identification of a novel p53 downstream pathway important in neuroendocrine tumor development. Rieko Ohki. p53 international workshop 2017 年 7 月、口頭発表 於：シンガポール
5. Identification of a novel p53 downstream tumor promotion pathway, p53-IER5-HSF1 pathway, that contributes to tumor progression. Rieko Ohki. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) 2017 年 11 月、口頭発表、神戸。
6. A p53 target gene IER5 generates a novel hypo-phosphorylated active form of HSF1 and contributes to tumor progression. Shotaro Yamano, Yoshinori Asano, Tatsuya Kawase, Rieko Ohki. p53 international workshop 2017 年 7 月、ポスター発表 於：シンガポール