

研 究 報 告 書
令和5年度：A課題

2025年7月23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 広島大学大学院医系科学研究科

住 所 広島市南区霞 1-2-3

研究者氏名 上川 泰直

(研究課題)

核膜を標的とした新規抗がん治療技術の開発

令和6年 3月 25日付助成金交付のあった標記A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。

【研究背景・目的】

真核生物のゲノム DNA は二つの脂質二重膜から成る核膜により細胞質から隔離・保護されている。近年、物理的ストレスなどにより核膜が損傷を受けることが明らかとなって来た。特に、無秩序に増殖し周辺へと浸潤するがん細胞では核膜損傷の頻度が著しく高い。損傷は多くの場合短時間で修復されるが、核膜のバリア機能が一過的に喪失するため、細胞質の DNA 分解酵素の核内流入や DNA 修復因子の核内濃度低下により重篤な DNA 損傷につながる。さらに、核膜の修復を担う因子の機能抑制と同時に DNA 修復経路を阻害すると、浸潤を模倣した微小空間を移動中のがん細胞が合成致死に至ることが報告されている。これらのことから、周囲へと浸潤・転移する際のがん細胞の生存に核膜修復機構が重要な役割を果たすことが強く示唆される。そこで本研究では、浸潤能が非常に高く予後不要の脳腫瘍・膠芽腫をモデルに、がん細胞における核膜の損傷修復機構を分子レベルで明らかにし、核膜を標的とした新規抗がん治療技術への応用を目指す。

【研究結果】

研究代表者らは膠芽腫由来 U251MG 細胞は同じく膠芽腫由来の U87MG 細胞と比較して物理的ストレスに対する核膜の感受性が高いこと、さらに核膜修復に関連する VPS4B の発現が U251MG で有意に低いことを見出していた。本研究では核膜損傷とその後の核膜修復過程における VPS4B の機能と動態の解析を進めた。その結果、VPS4B の発現量が高いことが核膜損傷を効率良く修復するために重要であることが明らかとなった。さらに、核膜修復に関連する因子の動態に関しても新たな知見を得るに至った。核膜損傷の最初期に損傷部位に集積する BAF と VPS4B の局在を比較したところ、BAF が集積する初期段階では VPS4B は損傷部位にリクルートされず、その後 VPS4B が損傷部位に集積する段階では BAF は損傷部位から離散することを見出した。この知見により、これまで live imaging により各因子の挙動を追跡する必要のあった核膜損傷のステージングが、VPS4B と BAF の局在により固定サンプルでも予測可能となり、今後生体サンプルを用いた解析を行う上での貴重な情報となると予想される。また、核膜を実際に修復すると考えられる ESCRT III 複合体の構成因子 CHMP7 も VPS4B と同様の挙動を示した。さらに、CHMP7 と VPS4B との相互作用について免疫沈降により検証した結果、野生型の VPS4B と CHMP7 では相互作用が見られなかったが、ATPase 活性を失った VPS4B E235Q 変異体と CHMP7 の相互作用は検出可能であった。このことから、CHMP7 と VPS4B の相互作用は ATPase 活性による制御を受ける一過性のものであることが示唆された。以上の結果から、VPS4B の発現量減弱が核膜損傷への感受性を高めると予想された。膠芽腫では標準治療として放射線照射が用いられている。興味深いことに、放射線により誘導される細胞の運動性向上が核膜の損傷に繋がる可能性が指摘されている。現在、VPS4B の発現抑制が放射線照射に対する感受性に影響を及ぼす可能性について検討を行っており、将来的に VPS4B の発現量に基づく放射線治療の効果予測や、VPS4B の機能阻害により治療効果の向上につながると期待される。

【研究成果の発表】

査読付き原著論文

Zuqian Wu, Issei Omura, Atsushi Saito, Kazunori Imaizumi, Yasunao Kamikawa*

VPS4B orchestrates response to nuclear envelope stress by regulating ESCRT-III dynamics in glioblastoma. *Nucleus*. 2024. 15(1):2423660.

*: 責任著者

学会発表

上川 泰直, 呉 祖倩, 今泉 和則. 膠芽腫における AAA+ATPase・VPS4B を介した核膜損傷応答

第 18 回臨床ストレス応答学会年会 2024 年 11 月 2 日 宮崎