

大腸がん悪性化のブレーキを解明 “がん幹細胞性を誘発する転写メカニズムのブレーキ”（研究成果）

〈本研究成果のポイント〉

- ・腸管上皮細胞^{注1}に特異的に働く転写因子 CDX1 と CDX2^{注2}（以下、CDX1/2）が大腸がんの悪性化^{注3}を抑制することを明らかにしました。
- ・CDX1/2 が大腸がんのがん幹細胞性^{注4}を抑制することを明らかにしました。
- ・CDX1/2 がβ-catenin^{注5}による PAF1 複合体^{注6}を介した遺伝子発現^{注7}を抑制することを明らかにしました。

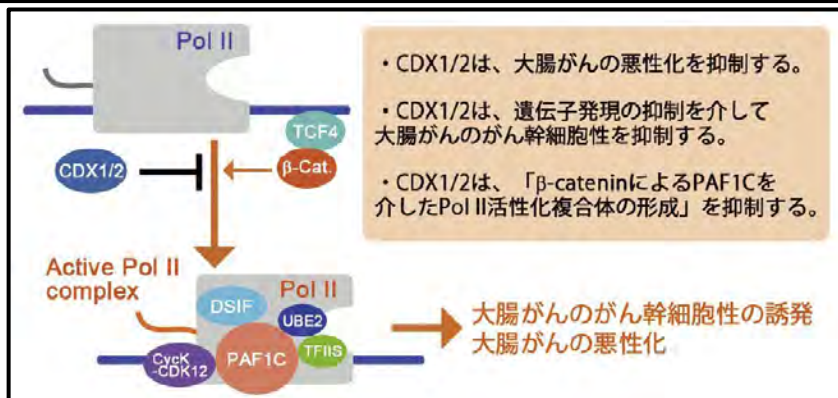


図1：本研究の主な成果. CDX1 と CDX2 は、β-catenin による PAF1 複合体の抑制を介して大腸がんの悪性化やがん幹細胞性を抑制する。

〈研究の概要〉

多くの大腸がんでは、APC 遺伝子^{注8}の変異によりβ-catenin タンパク質の量が増加します。増加したβ-catenin は、がんの根源となるがん幹細胞を生み出す遺伝子群の発現を誘導することで、大腸がんの発症を促し、段階的に悪性化すると考えられています（図1）。福井大学医学系部門医学領域の青木耕史教授らは、β-catenin が PAF1 複合体などを介して RNA Pol II^{注9}を活性化することにより、がん幹細胞関連遺伝子群の発現を誘導することなどを2024年に明らかにしました（図2：青木等、*Oncogene* 2024）。

これまでの研究から小腸や大腸の上皮細胞の発生^{注10}や恒常性^{注11}の維持に不可欠な転写因子として働く CDX1 と CDX2 が大腸がんの悪性化に関わる可能性が示唆されてきました。しかし、その直接の実験的証明はなく、またその機序も未解明となっていました。本研究では、動物（マウス）モデルを用いて CDX1/2 が相加的に協調して大腸がんの悪性化を抑制することを初めて明らかにしました。さらに、その機構として CDX1/2 が協調的にβ-catenin による PAF1 複合体の活性化を介した遺伝子発現を抑制することや、大腸がんのがん幹細胞性を抑制することを明らかにしました（図1）。

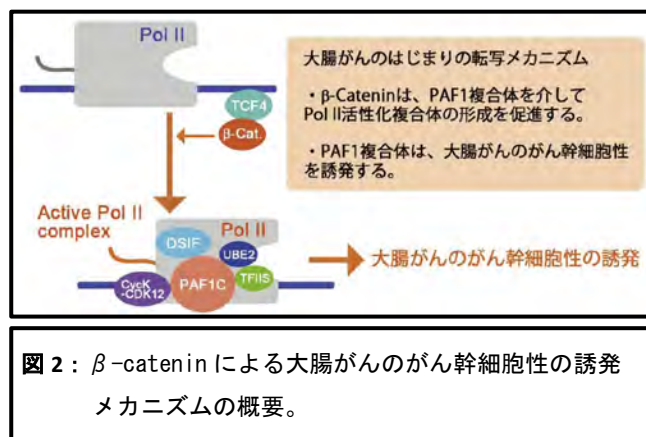
本研究により、大腸がんの根源となるがん幹細胞性を誘発する遺伝子発現や悪性化を抑制するブレーキのひとつの機構が明らかになりました。

本研究成果は、英国科学誌「Cell Death & Disease」に2025年5月21日に掲載されました。

〈研究の背景〉

1. 大腸がんのはじまり

80%以上の大腸がんは、*APC* 遺伝子の変異によりはじまります。*APC* 遺伝子の変異は β -catenin タンパク質の量を増加させ、増加した β -catenin は、がんの根源となるがん幹細胞を生み出すがん幹細胞性関連遺伝子群の発現を誘導することでがん幹細胞性を誘発します。その結果、大腸がんが発症します。ただし、最初に良性腫瘍が発生し、次に悪性腫瘍（がん）へと進行します。これを多段階発がんと呼びます。これまで私たちは、 β -catenin が PAF1 複合体などの活性化を介してがん幹細胞性関連遺伝子群の遺伝子発現を誘導することなどを明らかにしました（図2）。



2. がん幹細胞と悪性化

近年の研究からひとつのがんに含まれるがん細胞は多様な集団であることが分かっています。また、がんには、その根源となる細胞が存在することが報告されており「がん幹細胞」と呼ばれています。がん幹細胞はがんを開始する細胞であるとともに薬物治療に抵抗性を示し再発の原因になることやがんの悪性化を促進することなどが示唆されています。がん幹細胞を殺滅する薬の開発には、がん幹細胞を生み出す仕組みや維持する仕組みの解明が必要と考えられています。

3. 転写因子 CDX1 と CDX2

CDX1 と CDX2 は、小腸や大腸の上皮細胞の発生や恒常性の維持に不可欠な役割を担う転写因子です。以前の研究から CDX2 が大腸がんの開始を促進することなどを明らかにしました（青木等、*Nature Genetics* 2003）。また、大腸がんの悪性化の過程で CDX1/2 の遺伝子発現が低下することなどが報告されており、悪性化との関係が示唆されていました。しかし、CDX1/2 が大腸がんの悪性化を抑制するかどうかやその機序についてはこれまで未解明でした。

〈本研究の発見と今後の展開〉

1. 動物モデルによる証明

小腸や大腸に腫瘍を形成するマウスモデルにおいて *Cdx1* 遺伝子、または *Cdx1* 遺伝子と *Cdx2* 遺伝子の両方の遺伝子を抑制すると小腸や大腸の腫瘍が悪性化することが分かりました（図3）。

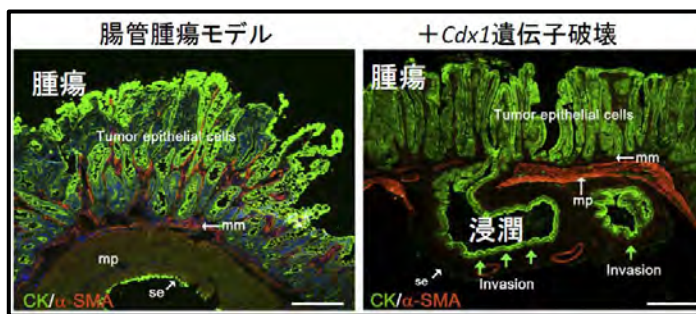


図3: マウスモデルで *Cdx1* 遺伝子を抑制すると腸管の腫瘍が悪性化した（漿膜下への浸潤が見られる）。

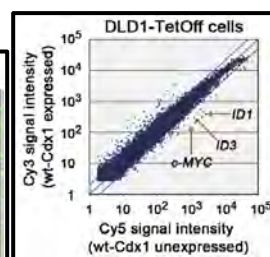


図4: 遺伝子発現解析。Cdx1/2によりがん幹細胞性に関わる遺伝子群の発現が低下した。

2. Cdx1 や Cdx2 は大腸がんのがん幹細胞性関連遺伝子群の発現を抑制する。

Cdx1 遺伝子や *Cdx2* 遺伝子によって制御される遺伝子を網羅的に解析したところ、大腸がんのがん幹細胞性に関わる遺伝子群の発現を抑制することが分かりました（図4、図5）。これらの結果と一致して *Cdx1/2* が大腸がんのがん幹細胞性を抑制することが分かりました（図6）。その機序を解析するために、*Cdx1/2* が結合している DNA 領域を解析したところ、大腸がんのがん幹細胞性に深く関わる *LGR5* 遺伝子のクロマチン^{注12} (DNA) に結合していることが分かりました（図7）。これらの実験

結果から、Cdx1/2 ががん幹細胞性関連遺伝子の発現を直接に制御していると考えました。

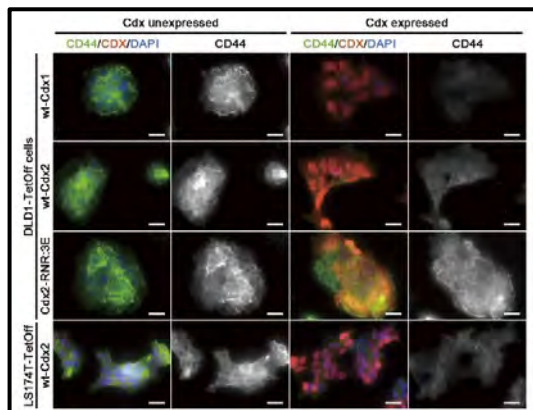


図 5 : Cdx1/2 はがん幹細胞性のマーカーである CD44 分子（緑色）の発現を低下させた。

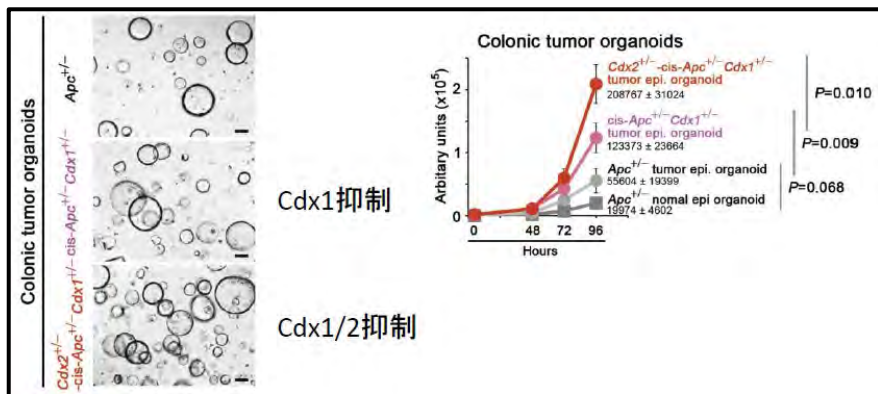


図 6 : マウスの大腸腫瘍細胞の培養ディッシュ上での増殖が *Cdx1/2* 遺伝子の抑制により上昇した。*Cdx1/2* 遺伝子の抑制によりがん幹細胞性が上昇していることを示す。

3. Cdx1/2 は β -catenin による PAF1 複合体や RNA Pol II 活性化複合体の形成を抑制する。

Cdx1/2 による遺伝子発現の制御メカニズムを解析したところ、Cdx1/2 が相加的で協調的に β -catenin による PAF1 複合体を介した RNA Pol II 活性化複合体の形成（転写の活性化）を抑制することが分かりました（図 8）。

まとめと今後の展望

本研究により、CDX1/2 が大腸がんの悪性化の抑制因子（ブレーキ）として働き、CDX1/2 の機能が抑制されると大腸がんの悪性化が進むことが分かりました。その機序として CDX1/2 が β -catenin による PAF1 複合体の活性化を介した転写メカニズムを抑制することやがん幹細胞性を抑制することが分かりました（図 1）。本研究により、大腸がんの根源となるがん幹細胞性や悪性化を抑制するブレーキのひとつの機構を明らかにしました。今後、本知見に基づいてがん幹細胞性を制御する転写メカニズムの詳細な機構の解明を進めることで創薬への貢献を目指します。

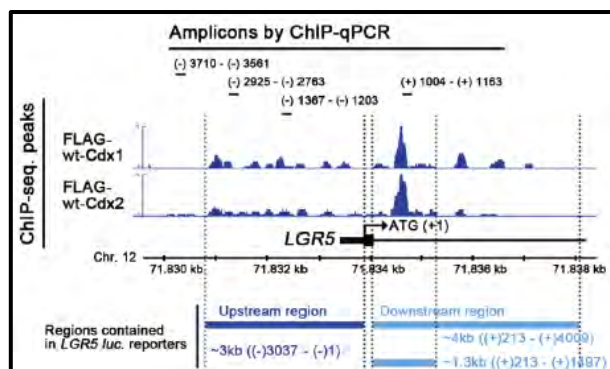


図 7 : Cdx1 や Cdx2 が結合する DNA 領域を ChIP-sequence 法^{注 13}で解析した。

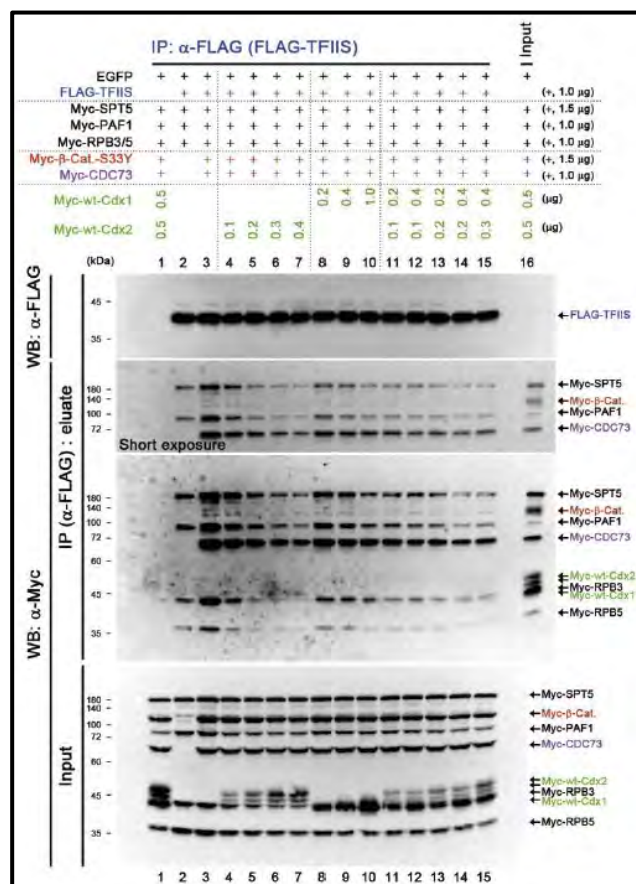


図 8 : Cdx1/2 は相加的で協調的に β -catenin により誘発される RNA Pol II 活性化複合体形成を抑制する。

〈用語説明〉

注 1、腸管上皮細胞：小腸や大腸の内腔に面した粘膜を覆う細胞で、栄養分や水の吸収を行うことに加えて、粘膜のバリアー等として機能する。

注 2、転写因子：DNA に結合して遺伝子の発現などを制御する。

注 3、大腸がんの悪性化：大腸がんは、主に大腸の上皮細胞ががん化することで発症する。発症した細胞は、周囲組織に浸潤し、血管などの脈管を通じて遠隔臓器に転移する。浸潤や転移することを悪性化とよぶ。

注 4、がん幹細胞性：がんを生み出す能力があり、分裂して自分と同じ細胞を複製したり、がん細胞を生み出したりすることができる細胞をがん幹細胞とよぶ。このがん幹細胞に特異的な性質ががん幹細胞性である。

注 5、 β -Catenin タンパク質： β -Catenin は、Wnt シグナル経路の中心的な役割を担うタンパク質として発生や恒常性の制御に関わる。 β -Catenin は、通常は細胞膜の細胞質側に局在しているが、Wnt シグナル経路からの信号を受け取ると細胞の核に移行し遺伝子発現を制御する。

注 6、PAF1 複合体、RNA polymerase-associated factor 1 complex (PAF1C)：PAF1 複合体は、RNA Pol II 複合体から NELF 複合体が解離すると、RNA Pol II 複合体に結合して RNA Pol II 複合体を活性化することで保留となっていた mRNA への転写を再開させる。

注 7、遺伝子発現：DNA を RNA に転写することを遺伝子発現とよぶ。多くの RNA はタンパク質に翻訳されることで機能する。

注 8、APC (*Adenomatous polyposis coli*) 遺伝子：ヒト 5 番染色体に位置する遺伝子で、細胞接着や Wnt シグナル経路を制御する。大腸がんで最も高頻度に変異があり、家族性大腸腺腫症 (FAP) の原因遺伝子である。

注 9、RNA Pol II、RNA polymerase II：DNA を mRNA に転写する酵素である。

注 10、発生：受精卵から生体が形成される生命現象やその過程を指す。

注 11、恒常性：生体が体内の状態を一定に保つために行う生命活動でホメオスタシスとも言う。

注 12、クロマチン：DNA は、ヒストンなどのタンパク質と結合している。その複合体を指す。

注 13、ChIP-sequence 法：クロマチン免疫沈降法により得られた DNA を次世代シーケンサーにより解析することで、対象のタンパク質が結合している DNA 結合部位を解析する実験手法を指す。

〈論文タイトル〉

CDX1 and CDX2 suppress colon cancer stemness by inhibiting β -catenin-facilitated formation of the Pol II-DSIF-PAF1C complex.

「CDX1 と CDX2 は β -catenin 誘導性の Pol II-DSIF-PAF1C 複合体の形成を抑制することで、大腸がんのがん幹細胞性を抑制する」

〈著者〉

青木 耕史 Koji Aoki (責任筆者)

新田 朱里 Akari Nitta、五十嵐 あゆみ Ayumi Igarashi

国立大学法人福井大学 医学系部門医学領域 生命情報医科学講座薬理学

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Fukui.

〈発表雑誌〉

掲載誌：「Cell Death & Disease」(電子版)

DOI: 10.1038/s41419-025-07737-3 (2025 年 5 月 21 日に掲載)

お問い合わせ先〉

(研究に関すること)

青木 耕史 (あおき こうじ)

国立大学法人福井大学 医学系部門医学領域 生命情報医科学講座薬理学 教授

(報道担当)

国立大学法人福井大学 広報センター