

記者発表  
令和6年7月10日



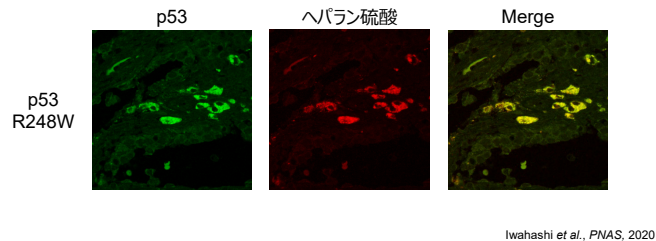
## 肺扁平上皮がんの新たな予後因子を発見

和歌山県立医科大学  
生化学講座  
准教授 西辻 和親

### p53について

- 1979年に発見されたがん抑制遺伝子TP53の産物である。
- ヒトのがんで最も高い頻度で変異が認められる。
- 低酸素、ウイルス感染、代謝ストレス、小胞体ストレス、酸化ストレスなどさまざまな外的要因（細胞ストレス）に対する細胞応答に関与する。
- 我々は変異型p53がアミロイドのようなタンパク質凝集体を作ることに着目し、研究を行っている。

## 変異型p53は卵巣癌患者組織で沈着している

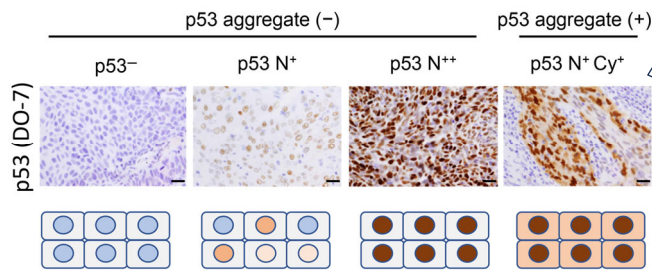


変異型p53凝集体の存在はがん病態に影響するのか？  
良い影響か悪い影響か？？

## 本研究の概要

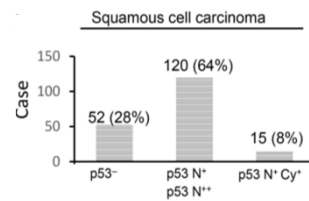
- 肺扁平上皮がんの発生は喫煙と関連する。近年では喫煙率の減少に伴い減少傾向にあるものの、肺がんの25-30%を占めている
- TP53遺伝子変異が高い頻度で見られる肺扁平上皮がんについて調べる
- 肺扁平上皮がん由来がん患者オルガノイドを用いて、p53凝集体とがん細胞の異常な増殖との関連を調べる
- 肺扁平上皮がん由来細胞株を用いて、プラチナ製剤の効果とp53凝集体との関連を調べる

## p53凝集体陽性の症例をどうやって見つけるか



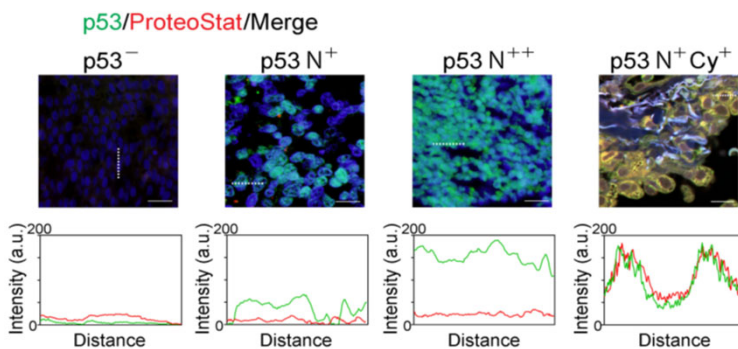
核/細胞質陽性の症例に着目

肺扁平上皮がん症例をp53免疫染色のパターンで、4種類に分類できた



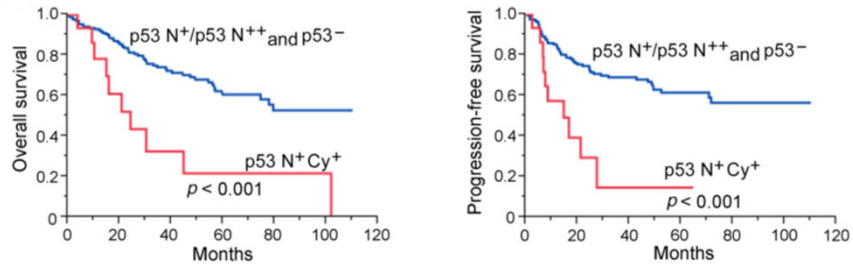
## p53 核/細胞質陽性の症例の細胞質のp53は凝集体ではないか？

Proteostat : タンパク質凝集体を検出する試薬 (共通の構造を持つことを利用)



N+Cy+症例の細胞質のp53はp53凝集体だった

## p53 核/細胞質陽性の症例は予後が悪い

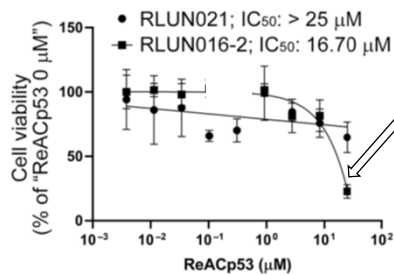
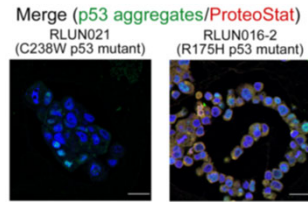


## 小括 臨床検体を用いた解析

- がん細胞内でp53凝集体の沈着が観察される肺扁平上皮がんの症例は特に予後不良である。
- p53凝集体が沈着している肺扁平上皮がんの症例をルーチンで行われるp53の免疫染色の染色パターンにより抽出できた。

## 患者由来がんオルガノイドを用いた実験

患者由来がんオルガノイド (PDO)  
元のがん組織の構造と機能をより  
再現することが可能な前臨床がんモデル



p53凝集体を持つPDOをp53凝集抑制剤で処理すると、増殖が抑制

p53凝集体を持たないPDO（上の写真左）では効果無し

## プラチナ製剤の効果とp53凝集体は関係あるのか？

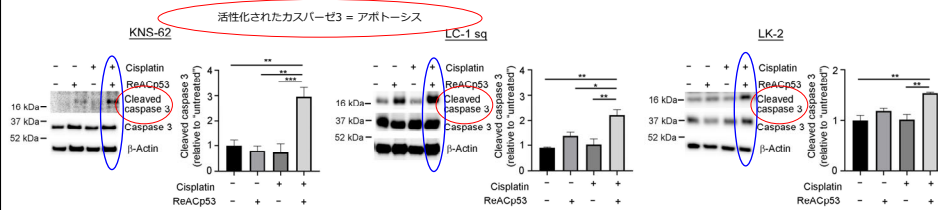
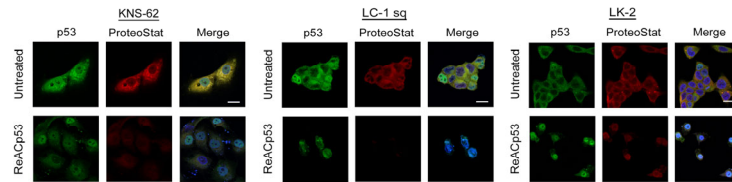
### プラチナ製剤

- 細胞傷害性の抗がん剤。プラチナがDNAの塩基と共有結合するとDNAの複製や転写が阻害される。
- がん細胞においてアポトーシスが誘導され、プラチナ製剤の抗腫瘍効果が発揮される。
- このアポトーシスの誘導はp53の機能が必要である。



p53凝集体があると、プラチナ製剤が効果を発揮できないのではないか？

p53凝集体を除去すると、肺扁平上皮がん由来細胞株でプラチナ製剤によるアポトーシス誘導が可能になる



○ : p53凝集阻害剤とシスプラチンの両方で処理すると、アポトーシスが誘導された

### 小括 PDOと細胞株を用いた実験

- PDOを用いた実験から、p53凝集体を除去すると細胞の増殖を抑制できることが分かった。
- p53凝集体が細胞内に存在する肺扁平上皮がん細胞株では、プラチナ製剤に対する感受性が下がっているが、p53凝集体を除去することにより感受性を回復させることができた。

## 結果のまとめと今後、期待されること

- p53の免疫染色の染色パターンにより、p53凝集体が沈着している、特に予後不良の肺扁平上皮がんの症例を抽出できた。
- p53の凝集体は  
がん細胞の異常な増殖  
プラチナ製剤の効果  
に関わっていた。

今後、肺扁平上皮がんにおいて、がん細胞内のp53凝集体を標的にした予後予測や抗がん剤耐性克服のストラテジーの開発が期待される。

## 論文情報

論文名 : Impacts of cytoplasmic p53 aggregates on the prognosis and the transcriptome in lung squamous cell carcinoma

著者 : Kazuchika Nishitsuji, Remi Mito, Midori Ikezaki, Hiromu Yano, Yukio Fujiwara, Eri Matsubara, Taro Nishikawa, Yoshito Ihara, Kenji Uchimura, Naoyuki Iwahashi, Takuro Sakagami, Makoto Suzuki, Yoshihiro Komohara

掲載誌 : Cancer Science

(日本癌学会機関誌、2024年6月21日付けの電子版で公開)

DOI : 10.1111/cas.16252

URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cas.16252>

## 謝辞

**熊本大学大学院生命科学研究部・細胞病理学講座**

菰原義弘教授、藤原章雄准教授

**熊本大学大学院生命科学研究部・呼吸器内科学分野**

坂上拓郎教授、御任玲美医員

**熊本大学大学院生命科学研究部・呼吸器外科学分野**

鈴木実教授、松原恵理助教

**和歌山県立医科大学医学部生化学講座**

池崎みどり助教

**フランス国立科学研究センター リール大学**

内村健治研究ディレクター

## 研究サポート

科研費 基盤研究B（課題番号20H03459）、基盤研究C（課題番号20K09605、22K09623）、国際共同研究強化A（課題番号20KK0371）、

公益財団法人 鈴木謙三記念医科学応用研究財団・二国間国際共同研究助成

公益財団法人 持田記念医学薬学振興財団・研究助成金

公益財団法人 高松宮妃癌研究基金・研究助成金（課題番号23-255025）

2019年度及び2020年度 和歌山県立医科大学特定研究助成

## 研究内容に関する問い合わせ先

和歌山県立医科大学医学部生化学講座

准教授 西辻 和親

E-mail: [nishit@wakayama-med.ac.jp](mailto:nishit@wakayama-med.ac.jp)

熊本大学大学院生命科学研究部細胞病理学講座

教授 菰原 義弘

E-mail: [ycomo@kumamoto-u.ac.jp](mailto:ycomo@kumamoto-u.ac.jp)