

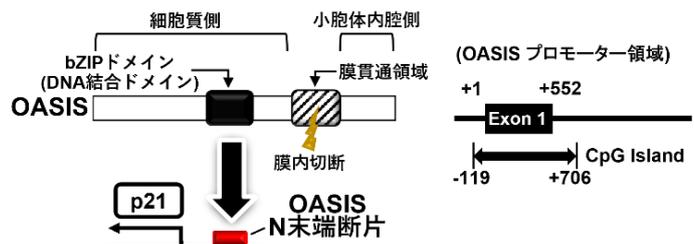
研究助成 2021 –がん領域–

研究成果報告書（最終） <概要>

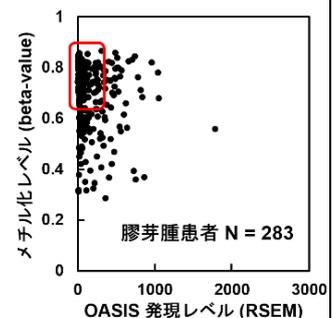
所 属	広島大学大学院 医系科学研究科 分子細胞情報学
氏 名	齋藤 敦
研究テーマ	小胞体局在転写因子 OASIS を介した p53 非依存的癌治療戦略の構築

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

研究目的: 細胞はゲノム不安定性などを感知するとエラーを含んだ DNA を持ったまま増殖することを防ぐために、細胞老化などが引き起こされて増殖が停止する。研究代表者が発見した小胞体膜局在転写因子 OASIS (Old Astrocyte Specifically Induced Substance) は細胞周期抑制因子 p21 の発現を誘導し、細胞周期を停止させる。一方で膠芽腫などの患者では、OASIS プロモーターが高メチル化状態にあり、その発現が低下していることを突き止めた (図)。本研究では DNA 損傷に応答する機構を「小胞体機能」の視点から分子レベルで解明し、その破綻が癌誘発に至る分子機序を理解することを目指すとともに、OASIS の人為的活性化による p53 非依存的な癌治療戦略の基盤構築を試みた。



図。(上図)OASIS の構と転写因子としての機能。(右上図)OASIS 遺伝子のプロモーター領域の構造。(右下図)OASIS の発現(横軸)と神経膠腫におけるプロモーター領域のメチル化レベル(The Cancer Atlas Program によるデータベースサーチ)。多数の神経膠腫患者で OASIS プロモーターのメチル化レベルを伴ってその発現レベルが低下している(赤枠)。



研究方法と研究結果: p21 は p53 によってその発現が誘導されることが知られている。OASIS が強く発現しているアストロサイトや骨芽細胞では、OASIS は p53 非依存的に DNA 損傷に応答して p21 の発現を誘導し、細胞増殖を抑制した。一方で OASIS がほとんど発現していない繊維芽細胞などでは p53 が p21 の発現を誘導し、その増殖を抑制した。興味深いことに、線維芽細胞などと同様に一定数の膠芽腫患者および膠芽腫細胞株において OASIS プロモーターの高メチル化を伴ってその発現レベルが低下していることを突き止めた。**エピゲノム編集技術**を駆使してこのメチル化を特異的に解除する (**特許出願済**) と、p53 変異型の膠芽腫細胞株の増殖が抑制された。さらにヌードマウスに移植したがん細胞由来の腫瘍の成長も、エピゲノム編集によって顕著に抑制できた (*Cell Rep.*, 2023)。

成果: OASIS は p53 非依存的に p21 の発現を誘導し、細胞増殖を負に制御したことから、OASIS が p53 のカウンターパートとしての機能を持っており、新規の細胞周期制御因子であることが示された。さらに膠芽腫における OASIS プロモーターの高メチル化をエピゲノム編集技術によって解除すると p53 変異型の癌細胞を由来とする腫瘍の成長を抑制できたことから、OASIS が p53 非依存的に機能する新たな癌抑制因子であることが示唆された。エピゲノム編集治療はゲノム変異が不要なため安全性が高いことに加え、作用機序が新規であり、本法の臨床応用は従来の抗癌剤との相乗効果が期待できる。さらに本法の基盤であるエピジェネティクスに着目したメチル化検出法を確立すれば多様な膠芽腫の分類・早期診断・治療法選択の強力なツールとなることから、診断と治療をセットにした医療が実現できるという点で臨床医学的に極めて意義深い。

研究助成 2021 –がん領域–

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	広島大学大学院 医系科学研究科 分子細胞情報学
氏	名	齋藤 敦

1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。
なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	* : corresponding author <u>Saito A.</u> *, Omura I, Imaizumi K. : CREB3L1/OASIS: cell cycle regulator and tumor suppressor. <i>FEBS Journal</i> , in press, 査読有.
2	* : corresponding author Ito T., <u>Saito A.</u> *, Kamikawa Y., Nakazawa N., Imaizumi K.* : AIBZIP/CREB3L4 Promotes Cell Proliferation via SKP2-p27 Axis in Luminal Androgen Receptor Subtype Triple Negative Breast Cancer. <i>Molecular Cancer Research</i> , in press, 査読有.
3	* : corresponding author <u>Saito A.</u> *, Kamikawa Y., Ito T., Matsuhisa K., Kaneko M., Okamoto T., Yoshimaru T., Matsushita Y., Katagiri T., Imaizumi K.* : p53-independent tumor suppression by cell cycle arrest via CREB/ATF transcription factor OASIS. <i>Cell Reports</i> , 42 : 112479, 2023, 査読有.
4	* : corresponding author Kamikawa Y., <u>Saito A.</u> , Imaizumi K.* : Impact of nuclear envelope stress on physiological and pathological processes in central nervous system. <i>Neurochemical Research</i> , 47 : 2478-2487, 2022, 査読有.
5	
6	
7	
8	
9	
10	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2023年12月4日	American Society for Cell Biology 2023, Atsushi Saito , Yasunao Kamikawa, Issei Omura, Kazunori Imaizumi, Cell-specific regulation of cell cycle arrest by endoplasmic reticulum-resident transcription factor OASIS via p21 induction.
2	2023年11月31日	第96回日本生化学会大会, 齋藤 敦 , 上川 泰直, 伊藤 泰智, 今泉 和則, p21を誘導するOASISの発現低下が膠芽腫発生に關与する
3	2023年9月29日	第16回小胞体ストレス研究会, 齋藤 敦 , 上川 泰直, 伊藤 泰智, 吉丸 哲郎, 松下 洋輔, 片桐 豊雅, 今泉 和則, 小胞体を基軸とする新たなオルガネラ間連携
4	2023年9月23日	第82回日本癌学会学術総会, 齋藤 敦 , 上川 泰直, 伊藤 泰智, 吉丸 哲郎, 松下 洋輔, 片桐 豊雅, 今泉 和則, p21を誘導するOASISの発現低下が膠芽腫発生に關与する
5	2023年9月13日	フォーラム2023 衛星薬学・環境トキシコロジー, 齋藤 敦 , 上川 泰直, 伊藤 泰智, 今泉 和則, 小胞体-核の機能連携による細胞周期と癌化制御
6	2023年7月6日	第64回日本神経病理学会 / 第66回日本神経化学会 合同大会, Atsushi Saito , Kazunori Imaizumi, Molecular mechanisms linking to development and properties of gliomas, and the possibility of new therapeutic strategy.
	2023年4月15日	第126回日本小児科学会学術集会, 齋藤 敦 , 上川 泰直, 伊藤 泰智, 今泉 和則, 小胞体膜貫通型転写因子 OASIS の機能制御による脳腫瘍の新規治療戦略構築
	2022年12月5日	American Society for Cell Biology 2022, Atsushi Saito , Yasunao Kamikawa, Taichi Ito, Kazunori Imaizumi, Cell cycle arrest mediated by endoplasmic reticulum-resident transcription factor OASIS suppresses glioblastoma development.
	2022年12月3日	第26回グリア研究会, Atsushi Saito , Yasunao Kamikawa, Taichi Ito, Kazunori Imaizumi, Cell cycle arrest mediated by ER-resident transcription factor OASIS suppresses glioblastoma development.
	2022年11月5日	第16回臨床ストレス応答学会, 齋藤 敦 , 上川 泰直, 伊藤 泰智, 今泉 和則, 小胞体膜局在分子 OASIS による細胞増殖と癌化制御
	2022年7月31日	第15回小胞体ストレス研究会, 齋藤 敦 , 上川 泰直, 伊藤 泰智, 吉丸 哲郎, 松下 洋輔, 片桐 豊雅, 今泉 和則, 小胞体膜局在分子 OASIS による核膜ストレス応答を介した細胞増殖と癌化制御
	2022年7月1日	NEURO2022, Atsushi Saito , Yasunao Kamikawa, Kazunori Imaizumi, p53-independent regulation of astrocyte proliferation mediated by ER-resident transcription factor OASIS activated by DNA damage.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	該当なし	