

2024 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	老化と発がんにおける p53/c-myc 経路の機能 —大腸オルガノイド発がんモデルを用いた検討—
キーワード	①がん、②老化、③オルガノイド

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏 名	ヤマグチ ヨウコ 山口 陽子
配付時の所属先・職位等 (令和6年4月1日現在)	東邦大学 薬学部 助教
現在の所属先・職位等	同上
プロフィール	2014 年 3 月：小児がんのがん抑制遺伝子を研究し博士号を取得。 2014 年 4 月～2017 年 3 月：国立がん研究センター研究所 希少がん研究分野にてポスドク。第 1 子を出産。 2017 年 4 月～2018 年 3 月：東邦大学 理学部にてポスドク。老化の研究に携わる。 2018 年 4 月～2019 年 3 月：非研究機関にて就労を開始するも研究助成金に採択され、東邦大学 理学部にて訪問研究員として研究を続ける。 2019 年 3 月：第 2 子を出産。 2021 年 4 月以降：現職。 がんと老化に関する研究に携わる中で、現在の研究テーマの創出に至りました。研究成果を通して社会貢献することを目指しています。

1. 研究の概要

がんは高齢になるほど罹患者数が増加する。その原因はゲノム変異の蓄積からなる多段階発がんや、老化細胞が分泌する液性因子のパラクライン効果による悪性化であることがわかってきている。しかし、がんの起源となる細胞において、老化が発がんを推し進めるシグナルとなるかは明らかになっていない。

また申請者は、老化により、がん抑制遺伝子 p53 によるがん遺伝子 c-myc の転写抑制機構 (p53/c-myc 経路) が破綻することを見出している。大腸がんの多段階発がん後期においては p53 に抑制性の変異が生じることが明らかになっているが、発がんの初期における p53 の点突然変異を伴わない機能不全については不明な点が多い。

本研究では (1) 若齢マウスならびに老齢マウスから大腸オルガノイドを樹立し、遺伝子発現やがん化のしやすさという点を比較した。(2) 老化の分子機構である「p53/c-myc 経路の破綻を再現したマウス」を作製し、このマウスを用いて発がん機構を検討することを目指して、マウスにおける p53/c-myc 経路について解析した。

2. 研究の動機、目的

発がんには、がん抑制遺伝子 p53 の機能喪失とがん遺伝子 c-myc の過剰発現が重要であり、申請者は、老化により p53/c-myc 経路が破綻することを見出した。このことから、老化細胞は p53 が機能不全を起こすことで c-myc が過剰に活性化できる状態にあり、何らかの刺激によって細胞周期を再開すればがん化しやすい性質であると考えた。

そこで本研究では、正常細胞の分子機構が老化によってどのように変化し、がん化するかを、大腸オルガノイドを用いて明らかにすることを目的とした。

3. 研究の結果

(1) 老化大腸オルガノイドの分子機構と発がんの検討

老齢マウスから老化大腸オルガノイドを樹立し、mRNA 発現の網羅的解析を行った。シグナル経路解析の結果、老化大腸オルガノイドは老化に関与する分子機構が再現されていることが示された。さらには新規のタンパク質が翻訳される可能性が示された。特に、がん関連遺伝子に由来する mRNA バリエーションについて、それぞれがコードする可能性のあるタンパク質を予測した結果、がん促進的な機能を有する新規タンパク質の存在が示唆された。これらの分子機構の変化は、ある種の薬剤応答性といった細胞表現型にも一致しており、老化ががん関連の分子機構の活性化に寄与する可能性が考えられた。

一方で、老化大腸オルガノイドを免疫不全マウスに移植したが、単に老化しただけのオルガノイドは生着せず、腫瘍形成は認められなかった。この結果から、老化のみではがん化には至らないことが示唆された。現在は、がん関連遺伝子を導入した老化オルガノイドを用いて、老化状態ががん化を促進するか検討を進めている。

(2) 老化の分子機構を模した「p53/c-myc経路の破綻を再現したマウス」作製のため解析を行い、結果を得ている。今後は本結果を多角的に検証した後、目的のマウスモデルの作製を目指している。

4. 研究者としてのこれからの展望

研究者としての目標は、教科書を書き換えるような発見をすることです。その実現に向け、安定的に外部資金を獲得し、研究を継続的に進められる体制を整えることに努めています。また、女性研究者として日々の研究に楽しく取り組む姿を、後進の研究者や子どもたちに示し続けることが、私の夢です。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

このたびは、「女性研究者奨励金」というご支援に採択いただき、誠にありがとうございます。本奨励金は、“多様で特色ある教育・研究の担い手”となる人財の育成を目的とした取り組みであり、採択が研究とキャリアの転機となりましたことを、心より感謝申し上げます。

本支援をいただいた時期は、安定的な研究ポジションに就き、独自のテーマに基づいた研究が軌道に乗り始めたタイミングでもありました。採択の知らせで、地道に積み重ねてきた実験の成果が形となり始めたことを実感することができました。また、採択時におおよその審査順位や評価コメントを頂けたことも励みになり、計画の一つ一つに丁寧に取り組むことができました。その結果、重要なデータの取得に成功し、現在は論文文化に向けた準備を進めているところです。

本研究では、「老化」と「がん」という二つの専門分野の知見を融合させることで、がんの分子機構を正確に理解することを目指しています。老化細胞の性質に着目した本研究は、がん治療法の開発にも貢献し得る成果を生み出す可能性を秘めています。

また、研究以外の面でも、本奨励金に「多様で特色ある教育・研究の担い手」として選んでいただけたことに意義を感じています。私は任期付きの研究職に就きながら2児の出産・子育てを経験してきましたが、楽しいながらも楽なことばかりではなかったように思います。研究を続けてこられた環境に感謝をする一方で、「もう少し女性が増えたらいいのに」と思うこともしばしばあります。

本奨励金への採択は、私自身が研究者として歩み続けること、そして我が子に研究者としての姿を見せ続けることへの意義を感じるものでした。微力ではありますが、先輩女性研究者たちが切り拓いてきた道を、より広げ、次の世代へとつなげていけるよう努めてまいります。

日本私立学校振興・共済事業団の皆様、そして本奨励金を支えてくださるご支援者の皆様に、あらためて心より御礼申し上げます。今後もこの貴重な取り組みが続けられ、次世代の多様な研究者が育まれていくことを、強く願っております。

