

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	イモリには何故がんが発生しないのか、p53 遺伝子の機能から解明する		
研究テーマ (英文)	Study of the mechanism for tumor-resistance in the newts based on the function of p53 gene		
研究期間	2019年～2021年	研究機関名 広島大学	
研究代表者	氏	(漢字)	林 利憲
		(カタカナ)	ハヤシ トシノリ
	名	(英文)	Toshinori HAYASHI
		所属機関・職名	広島大学・教授
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏	(漢字)	
		(カタカナ)	
	名	(英文)	
		所属機関・職名	
<p>概要 (600字～800字程度にまとめてください。)</p> <p>悪性の腫瘍、すなわち「がん」は脊椎動物、無脊椎動物を問わず様々な動物において発生する。発生したがんは、多くの場合その個体を死に至らしめる。脊椎動物の中では、人を始めとする哺乳類はもちろん、鳥類、爬虫類、魚類のいずれにおいてもがんの発生例は多数報告されている。しかし両生類、特に有尾類に分類されるイモリにおいてはがんが発生した例は極めて少なく、ウイルス性パピローマのように発生した腫瘍が自然に治癒することも知られている。加えて、イモリはラットに100%の発がんを引き起こす量のさらに100倍量に相当する化学発がん剤を投与しても発がんしないことや、化学発がん剤をイモリの再生中の組織に投与すると、過剰な再生が誘起されることが報告されている。これらの事実は、イモリはがん化に対する抵抗性を持っていることを示している。しかしながら、それを支える分子機構はほとんど明らかにされていない。そこで本研究では、がん抑制遺伝子として広く知られている p53 遺伝子に着目して、重要な機能を持つと予想されるエキソンの塩基配列を標的として人工ヌクレアーゼ TALEN、および CRISPR/Cas9 を介した変異導入を行った。得られた変異個体を長期間飼育した結果、皮膚や肝臓および膀胱に腫瘍が形成された。さらに、p53 遺伝子の破壊パターンを調べたところ、正常部位と腫瘍部位とで、大きな違いが見られただけでなく、特定の変異パターンが腫瘍化を引き起こすことが明らかとなった。また、同じ遺伝子の配列部位を変異導入の標的としたにもかかわらず、TALEN では皮膚のポリープが、と CRISPR/Cas9 では粉瘤が形成された。このような違いが生じる原因について詳細に解析することで、p53 の変異が腫瘍を引き起こすメカニズムの解明が期待される。</p>			

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）					
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年	巻号	
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年	巻号	
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年	巻号	
図書	書名				
	著者名				
	出版社		発行年	総ページ	
図書	書名				
	著者名				
	出版社		発行年	総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

Malignant tumors, or "cancers," occur in a wide variety of animals, both vertebrate and invertebrate. Cancer often results in the death of the individual. In vertebrates, many cancers have been reported in mammals, including humans, as well as in birds, reptiles, and fish. However, few cases of cancer have been reported in amphibians, especially newts, which are classified as urodele amphibia. These facts indicate that newts are resistant to cancer. In this study, we focused on the p53 gene, which is widely known as a cancer suppressor gene, and targeted exon sequences predicted to have important functions and induced mutations by artificial nuclease TALEN and CRISPR/Cas9. After long-term rearing of these mutants, tumors were formed in the skin, liver, and bladder. After long-term rearing of these mutants, tumors were formed in the skin, liver, and bladder. Further examination of the disruption pattern of the p53 gene revealed that a specific mutation pattern caused tumorigenesis. In addition, skin polyps were formed with TALEN and epidermal cysts were formed with CRISPR/Cas9, even though the same gene sequence sites were targeted for mutagenesis. Detailed analysis of the causes of these differences is expected to elucidate the mechanism by which p53 mutations cause tumors.