

【目的】腫瘍は、ゲノム・エピゲノム異常と環境刺激の相互作用によって発症する。がん抑制遺伝子 *p53* の遺伝子異常と、がん遺伝子 *Myc* の過剰発現は、大半のヒトがんの発症・悪性化過程に関わる、代表的なゲノム・エピゲノム異常である。同様に、組織障害が引き起こす炎症性のエピゲノム変化も、発がん性の重要な環境刺激である。しかし、*p53* 破綻と炎症刺激が連動して発がんにいたる分子機序は不明な点が多い。私たちはこれまで、*p53* 破綻性の骨肉腫モデルマウス（通称 OS マウス）を用いて骨肉腫の発症機序を解析してきた。その結果、*p53* の遺伝子異常が、がん微小環境に由来する炎症刺激を介して、発がんに必要な *Myc* の過剰発現をもたらすことが示唆されていた。そこで本研究では、骨肉腫の発症機序が、*p53* 破綻と炎症の連動がもたらす *Myc* 過剰発現であることを生体レベルで示し、その分子機序を精査する。

【方法】生体マウスの骨髄微小環境における炎症刺激をモデル化するために、トレッドミルによる過運動を取り入れた。腫瘍が触知できる前の OS マウスに対して過運動を課し、発がん傾向を観察した。過運動群における血清タンパク量の変化を調べ、発がんを促進する炎症刺激として TGFβ を特定した。TGFβ の発がん性を生体レベルで評価し、TGFβ が *Myc* を過剰発現する機序を分子レベルで解析した。

【結果】OS マウスに過運動を課したところ、発がんが早まって短命化する傾向が得られた。このことから、*p53* 破綻と炎症刺激が連動することで、発がんが加速することが示唆された。過運動によって OS マウスの血清 TGFβ 量が増加した。OS マウスにおいて TGFβ シグナルを減弱させると、発がんの抑制効果が見られた。TGFβ 反応性の *Myc* エンハンサとして、「m340」を特定した。以上より、骨肉腫の発症機序が、*p53* 破綻と、TGFβ を主体とする炎症刺激の連動であることが示唆された。

p53破綻と炎症刺激の連動によって骨肉腫が発症する

