



Title	p53に制御されるnon-coding RNA の同定 : バイオマーカーとしての有用性と分子標的への応用
Author(s)	佐々木, 泰史
Citation	癌と人. 2012, 39, p. 42-43
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15384
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

p53 に制御される non-coding RNA の同定：バイオマーカーとしての有用性と分子標的への応用

佐々木 泰史*

最近のゲノム解析の進展により、転写された RNA の多くがタンパクに翻訳されない non-coding RNA (ncRNA, 非コード RNA) であり、遺伝子量の補正や翻訳の抑制、ゲノムインプリンティングに関与し、遺伝子発現の様々な段階で重要な制御因子として機能することが明らかとなりました。ncRNA の代表とも言える microRNA (miRNA) は 20 数塩基の短い RNA で、遺伝子の 3' 非翻訳領域に結合して転写・翻訳抑制に関与しており、がんを含め多くの疾患との関連が知られています。一方、複数の exon を含み、既知のタンパクコード遺伝子とは重なり合わずに遺伝子間領域に存在する比較的高分子の ncRNA も見いだされており、Large intervening non-coding RNA (lincRNA) と呼ばれています (Nature 458:7235, 2009)。ヒトゲノムからは 5000 以上の lincRNA が転写されていることが示唆されていますが、疾患との関係はほとんど明らかになっていません。

がん抑制遺伝子 p53 は、ヒトがんにおいて最も高頻度に遺伝子変異が検出されており、その遺伝子産物は転写因子としてゲノム上の特異的

応答配列に結合し、種々の標的遺伝子の発現を制御することによって、細胞周期調節・アポトーシス誘導・血管新生抑制などに関与し、腫瘍抑制機能を発揮していることが明らかになっています。p53 の異常はがんの進展に強く関わっており、p53 の強力なアポトーシス誘導活性を期待した遺伝子治療、正常型 p53 を活性化させたり、変異した p53 を正常に戻すような薬剤の開発も行われています。私たちも p53 によって発現制御をうける標的遺伝子の同定とその機能解析を行なって、がんの診断・治療につながる研究をめざしています。その過程でゲノム上に種を越えて保存されている p53 結合配列をすべて単離しましたが (Cancer Res, 2006)、当時、その近傍に既知のタンパクコード遺伝子が存在しない p53 結合配列も多数存在していました。このようなゲノム上の位置に p53 に制御される未知の ncRNA が存在し、がんの発生、進展に関わっていると考え、本研究を始めました。

マイクロアレイによる発現解析と、次世代シーケンサを用いて p53 タンパクが存在する

ゲノム上の位置とヒストン修飾の状態を網羅的に解析した結果、p53によって発現制御されると推測される多数の miRNA や比較的高分子の ncRNA を同定し、その中で miR-200 ファミリーに着目しました。miR-200 ファミリーは、miR-200a, 200b, 429 が 1 番染色体に、miR-141, 200c が 12 番染色体にそれぞれクラスターを形成し、一方で miR-200b, 200c, 429 と miR-141, 200a がそれぞれ同じタンパクコード遺伝子の翻訳を制御しています。p53 タンパクが 2 つのクラスター近傍に結合し、miR-200 ファミリーの 5 つ miRNA の発現調節をしていることを明らかにしました。miR-200 ファミリーはがん抑制性の miRNA を考えられており、転写抑制因子 ZEB1/2 の発現を制御することでがんの浸潤、転移に関連した重要な現象である上皮間葉転換 (Epithelial to Mesenchymal Transition, EMT) を抑制することが知られています。がんの発生・進展にはがん細胞自身の遺伝子異常の多段階的な蓄積に加えて、がん細胞周囲の微小環境や間質細胞との相互作用が重要であると考えられています。腫瘍微小環境は線維芽細胞、炎症細胞、免疫細胞、血管・リンパ管などで構成され、

細胞接着やサイトカイン分泌などを介して、がんの進展を正にも負にも制御でき、EMT は微小環境の影響で可逆的に誘導されることが明らかになっています。p53 が miR-200 ファミリーによる EMT 抑制を介してがんの進展を制御しているという新事実をさあまとめようと思った時に、残念ながらほぼ同じ内容の論文が出されてしまいました (Nature Cell Biology 13, 317, 2011)。競争が激しい分野ですので、致し方ないと言えばそれまでですが、とても悔しい思いをしました。他にも p53 に制御される miRNA, lincRNA を同定していますので、気持ちを切り替え、今後この研究を発展させて行きたいと考えています。

最後に、大阪癌研究会より平成 22 年度一般学術助成金を賜りましたことを心より御礼申し上げます。いただきました助成金はこの研究を推進する上で貴重な力となりました。貴研究会のますますのご発展を心からお祈り致します。

*札幌医科大学医学部
フロンティア医学研究所ゲノム医科学部門
平成 22 年度一般学術研究助成金交付者