

Title	転写メダイエーターを標的にした治療のための基礎的解析
Author(s)	伊藤, 光宏
Citation	癌と人. 33 P.26-P.27
Issue Date	2006-05-10
Text Version	publisher
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/23606">http://hdl.handle.net/11094/23606</a>
DOI	
rights	
Note	

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

## 転写メダイエーターを標的にした治療のための基礎的解析

伊藤 光 宏\*

細胞では遺伝情報が書かれた DNA からリボ核酸 RNA が作られ、その情報が蛋白質に翻訳されて様々な生理的病理的反応を引き起こします。最初の RNA が合成されるステップを転写といますが、転写は細胞生理の全てを担っているため、転写制御の異常から細胞が無制限に増え続ける病態は癌細胞でしばしばみられる現象です。私の恩師レーダー博士が動物細胞の転写を行う酵素 RNA ポリメラーゼを発見し転写という学問領域を創始して 37 年になり、この間に転写を担う多数の転写因子が同定されました。

核内受容体は増殖・分化・恒常性等を司る特異

的遺伝子の upstream に結合し、脂溶性ビタミンをリガンドとして転写を活性化する転写因子です。そこで、核内受容体やその転写共役因子の機能異常は、白血病や乳癌、肝癌、大腸癌、前立腺癌等様々な悪性腫瘍の発症や進展に関与しているとみられ、その解明は臨床腫瘍学でも急務となっています。

私達は核内受容体の情報伝達機序に興味を持ち、核内受容体の情報がどのようにして RNA ポリメラーゼに伝わるか研究を始めました。そして核内受容体と RNA ポリメラーゼを直接物理的に架橋する蛋白複合体を発見し、TRAP 複合体と命名しました。その後私は偶然にも、TRAP 複合体

が核内受容体のみならず、p53, MAP キナーゼ, Wnt, SMAD2/3, Notch のシグナル等、発癌過程に関連した情報伝達を含めて広範な細胞内情報を最終的に統合するグローバルな転写共役複合体で、RNA ポリメラーゼホロ酵素複合体の一部そのものであることを発見しました。酵母での本複合体の名称から、私達は本複合体を TRAP/メディエーター複合体あるいは単にメディエーター複合体と呼んでいます。

TRAP/メディエーター複合体は 25 以上のサブユニットから構成される巨大な蛋白複合体ですが、唯一核内受容体に結合するサブユニット TRAP220 は受容体特異的のコアクチベーターとして特に重要で、個体や細胞の増殖・分化・恒常性維持に重要な役割を果たすことが世界の学者達により解明されつつあります。また、ヒト乳癌において、TRAP220 の他 TRAP240 や TRAP100 サブユニット遺伝子の増幅が報告され、TRAP150 $\beta$  サブユニットは癌転移を促進するので、乳癌等の癌の発症や進展に重要な役割が示唆されます。従って、TRAP220 を分子標的に機能を制御することによって腫瘍のコントロールができる可能性があり、その基礎的研究が急がれています。

核内受容体をターゲットにした分子治療の成功例に、急性前骨髄性白血病に対するレチノイン酸による分化誘導や、乳癌や前立腺癌に対するホルモン療法があります。核内受容体であるレチノイン酸受容体を介する分化誘導は試験管内での基礎的研究成果が実際に臨床応用され見事に成功した例ですが、レチノイン酸受容体と RNA ポリメラーゼを架橋する TRAP220 も分化誘導のターゲットになりうると考えられます。先に私達は別の核内受容体 PPAR $\gamma$  を介した脂肪分化に TRAP220 が必須であることを Nature 誌に発表しています。そこで、TRAP220 が実際に骨髄球系造血前駆細胞の核内受容体を介する生理的な分化誘導に重要かどうかを検討しました。

まず TRAP220 欠損マウスを作製しました。残念なことに欠損マウスは胎生早期致死性で二次造血が十分出現するまで観察ができませんでした。しかし羊膜での一次造血は正常に行われており、羊膜の造血幹細胞は正常と考えられました。そこで羊膜由来造血細胞を試験管内で分化誘導し観察したところ、単球系細胞の数が有意に低下しているのが明らかになりました。単球分化には核内受容体であるビタミン D 受容体が重要な働きをしています。実際、欠損マウス胎児由来細胞で調べると、ビタミン D 受容体など核内受容体による転写が低下していました。そこで、骨髄球系前駆細胞の核内受容体を介する分化のモデルとして古くから使われている HL-60 細胞を用い、TRAP220 を HL-60 細胞内で RNAi 法によって発現抑制すると、ビタミン D 添加時の単球分化のみならずレチノイン酸添加時の顆粒球分化も著明に遅延することがわかりました。レチノイン酸は核内受容体であるレチノイン酸受容体のリガンドです。発現抑制細胞ではビタミン D 受容体やレチノイン酸受容体の機能低下も証明されました。このことから、脂肪細胞分化において TRAP220 が重要な役割を果たすと同様に骨髄でも核内受容体を介する単球分化や顆粒球分化に TRAP220 が重要な役割を果たすことが明らかになり、昨年暮れに英文専門雑誌に発表いたしました。分化誘導を司る TRAP220 は白血病のような腫瘍性病変についても同様な働きをするとすれば、今後白血病治療のターゲットの1つになりうるものと考え、さらに詳細な研究を予定しています。

最後に、私のような若輩が大阪癌研究会の一般学術助成を賜り誠に知遇に感じております。本助成は研究遂行の上で大きな力となりました。誠にありがとうございました。

---

\* 神戸大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科  
平成 16 年度一般学術研究助成金交付者