

Title	発癌を制御するRNA遺伝子の研究
Author(s)	三浦, 典正
Citation	癌と人. 32 P.27-P.28
Issue Date	2005-05-10
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23764
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

発癌を制御する RNA 遺伝子の研究

三浦典正*

私達は、発癌と密接に関与する特殊な酵素であるテロメラーゼを主題として研究しています。テロメラーゼは癌種の 90%以上で発現する「これがあれば癌と言える」と嘗て誇大表現されたぐらい癌特異的な分子です。この働きは、染色体といわれる部分の両端に位置し、染色体全体にあんていに寄与し、その短小化が老化や癌化に関わっているテロメアを伸長させ老化や癌化を防いでいることがわかっています。つまり、正常細胞が決められた有限の寿命分だけ細胞分裂するわけですが、細胞分裂の度に、テロメアは短小化して細胞死に向かう運命となるのですが、ある時これを長くしようとする酵素テロメラーゼが出現すると、その細胞は細胞死から逃れ、他の遺伝子群の助けで永久自律能を獲得し、癌化というイベントが生じます。例えば C 型肝炎ウイルスによる肝炎・肝硬変・肝癌の発症などは、予備能が他細胞よりも膨大な肝細胞の老化が肝炎という炎症によって進行し、肝硬変になってギリギリ老化の限界まで細胞分裂した肝

細胞が、死ぬか不死化に転ずるかを選ばされ、不死化の為にテロメラーゼを発現させ得た細胞が生き延びていきますが、それこそが肝癌細胞であるということになります。

このように発癌に密接に関わる酵素テロメラーゼを制御する遺伝子の探索を始めて多年が経過しました。世界中でいくつかの生理的分子が報告されましたが、現在は人工的な制御分子の開発に重点がシフトしている状況です。この酵素の発現に中心的に働いているのが hTERT (テロメラーゼ逆転写酵素) 遺伝子であるといわれています。我々はこの hTERT の発現を制御する遺伝子群をクローニングすることに数年前から従事しています。

ヒト 10 番染色体短腕に存在する可能性を我々は報告してきましたが、特に 15.1 といわれる領域に hTERT に対して抑制性に関与する結果が得られました。その領域をカバーする大きなゲノム断片や部分的にカバーする断片による不死化癌細胞株への遺伝子導入により、抑制性

に働く最適なゲノム断片を見出しました。その中から遺伝子の一部であるエクソンを得るために、エクソントラッピングベクターにその部分をはめ込んで、エクソン候補を20個単離しました。正常細胞から得たRNAを用いて発現していることが確認されたエクソンから、2つの特徴的な遺伝子を得ました。それは、蛋白を作らず (open reading frame がなくストップコドンだらけの塩基配列で)、RNA 遺伝子と構造上推測されるものでした。1つは癌細胞で弱く発現し、もう1つは強制発現で癌細胞を抑制する特徴を備えていました。元々、抑制性に機能したゲノム断片は、強発現し抑制性に機能する遺伝子の表現型が優勢に認められたと考えました。hTERT に抑制性に働く遺伝子はテトラサイクリン系の発現ベクターで機能の確認をする準備をしており、hTERT と挙動を共にし、発癌との関与が想定された遺伝子については、その siRNA によりその RNA 遺伝子の発現と hTERT の発現を約 70% 抑制し得たため、発癌に密接に関与している遺伝子であるとわかりました。興味深いことに、それと同時に某リボソーム蛋白質の発現を抑制しました。hTERT もリボソーム

も共に RNA-蛋白分子 (Ribonucleoprotein ; RNP) であることから、この分子たちと当該遺伝子の関与がどこか謎めいていて、わくわくして研究しています。RNA 遺伝子の研究自体がこの3年で爆発的に進展してきた分野であり、次々と種類や発現部位、発現組織、発現様式などが解明されていますが、発癌と密接に関わる報告は乏しく、特に hTERT 発現に影響を与える RNA 遺伝子の研究は未だありません。現在、リボソームと発癌との関係に注目している研究者と共にその機能解明を続けているところです。

最後になりましたが、(財)大阪癌研究会より一般学術研究助成を頂きましたことを心より御礼申し上げます。高価な siRNA, RNA 精製キット、細胞培養用の消耗品の購入に充当させていただきました。本当にありがとうございました。依然として変わらない公の助成金の中央集中化によって、地方のアイデアや魅力ある可能性が消えていくのを防ぐためにも、是非、この助成金を続けて頂きたいと切に願います。

* 鳥取大学医学部病態解析医学講座
平成 15 年度一般学術研究助成金交付者