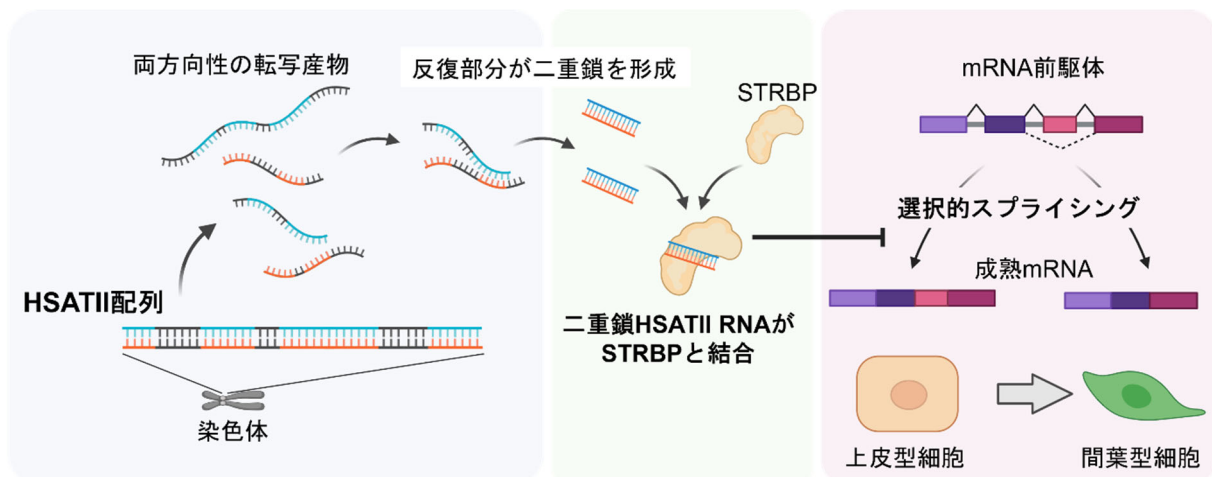


ゲノムの暗黒領域が膵がん悪性化に関わる機序を解明 ——反復配列由来の二重鎖 RNA が膵がん細胞の上皮間葉転換を誘導する——

発表のポイント

- ◆ゲノムの縦列反復配列領域から転写される HSATII と呼ばれる反復配列 RNA が膵がん細胞に上皮間葉転換と呼ばれる形態変化を誘導する仕組みを解明しました。
- ◆従来機能を持たないジャンク領域とみなされていた反復配列領域からの転写産物が二重鎖を形成することで、膵がん悪性化を促進する機能を持つことを見出しました。
- ◆反復配列 RNA の発現機序、分子機能については未解明の点が多く、制御法の開発を進めていくことで新しい側面からの病態解明、治療法の開発が期待されます。



反復配列領域から転写される HSATII RNA は二重鎖を形成して膵がんの悪性化に関与する(論文概要図)

概要

東京大学医学部附属病院 消化器内科の岩田琢磨 届出研究員、岸川孝弘 助教、藤城光弘 教授らによる研究グループは、ゲノムの高度反復配列(注1)から転写される Human Satellite II (HSATII)(注2)と呼ばれる RNA が二重鎖(注3)を形成することによって、膵がん細胞の悪性化を促進する可能性があることを明らかにしました。ゲノムの約半分を占める反復配列領域は機能を持たないジャンク領域と考えられていましたが、本研究ではこのゲノムの暗黒大陸からの転写産物が二重鎖を作りやすいという特徴に着目し、過剰に蓄積した二重鎖 HSATII RNA がその結合タンパク質である STRBP(注4)の機能に干渉することで、上皮間葉転換(注5)に関連する遺伝子のスプライシングパターンを変化させることを見出しました。反復配列領域の転写制御機構はゲノム解析の発展した現在においても未解明な部分が多く、難治がんに対する新しい側面からの病態解明、治療法の開拓の礎となることが期待されます。

発表内容

分子標的治療や免疫チェックポイント阻害薬の登場によって、抗がん治療は急激な発展を迎えているにも関わらず、膵がんの治療予後は改善に乏しく、現在も難治がんの代表と考えられています。近年、次世代シーケンス技術を用いた遺伝子解析が急速に普及し、がん組織の遺伝子発現情報が簡便に手に入るようになってきました。一方で、ヒトゲノムには反復配列と呼ばれる繰り返し配列からなる領域が存在し、その多くはゲノムの暗黒大陸といわれる非コード領域（注6）に存在しています。これらはゲノムの約半分を占めているものの、生物学的に機能を持たないジャンク配列と考えられていました。しかし、染色体の中心付近に高度に縦列反復して存在する human satellite II (HSATII) と呼ばれる配列が膵がんでは異常発現していることが報告されて以降、本研究チームはこの今まであまり注目されることの少なかった領域に着目して、膵がんにおける分子機序の解明と早期がん診断薬の開発の両面から研究を進めてきました（プレスリリース①②参照）。

研究を進める中で、HSATII 配列は数塩基～10 塩基程度のユニット配列が複雑に縦列反復する構造を取るため、両方向性に転写された場合は相補鎖どうしが結合して二重鎖を形成しやすくなるのではないかと、という仮説が生まれました。そこで、実際に膵がん細胞を用いて二重鎖 HSATII RNA の形成の有無、その分子機能についての検討を行いました。その結果、膵がん細胞株によって形成された腫瘍では他の反復配列と比較して HSATII RNA の発現が著明に亢進すること（図1）、それに伴って二重鎖 HSATII RNA が形成されるということが分かりました。そこで次に、二重鎖 HSATII RNA を過剰に発現させた膵がん細胞株ではどのような変化が起きるかを調べました。その結果、二重鎖 HSATII RNA 発現細胞では上皮間葉転換という形態変化が誘導されており、細胞の浸潤傾向が強まっていることが分かりました（図2）。この分子機序を調べるために、二重鎖を形成した HSATII RNA 特異的に結合するタンパク質（注7）を検索したところ、STRBP と呼ばれるタンパク質が同定されました。STRBP は上皮間葉転換に関連する遺伝子群の選択的スプライシング（注8）を制御して上皮型の形態を維持しており、そこに二重鎖 HSATII RNA が結合することによって間葉型のスプライシングパターンへの移行が起こることが分かりました。

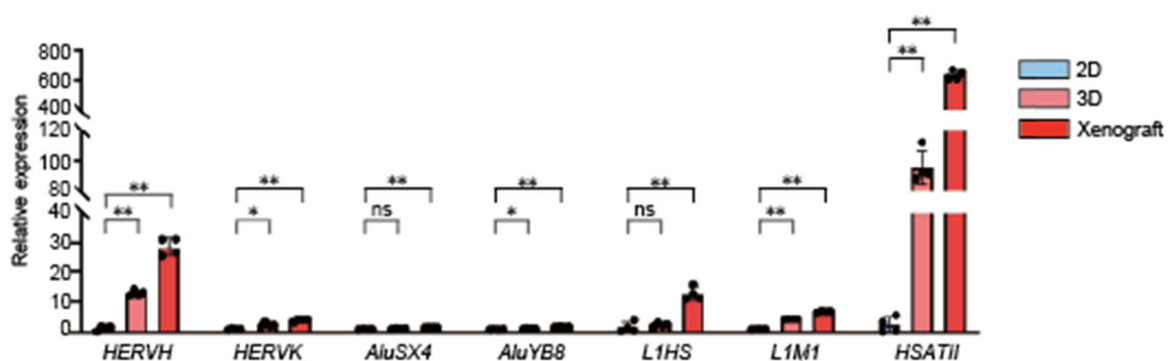


図1：膵腫瘍における HSATII RNA の発現の著明な増加

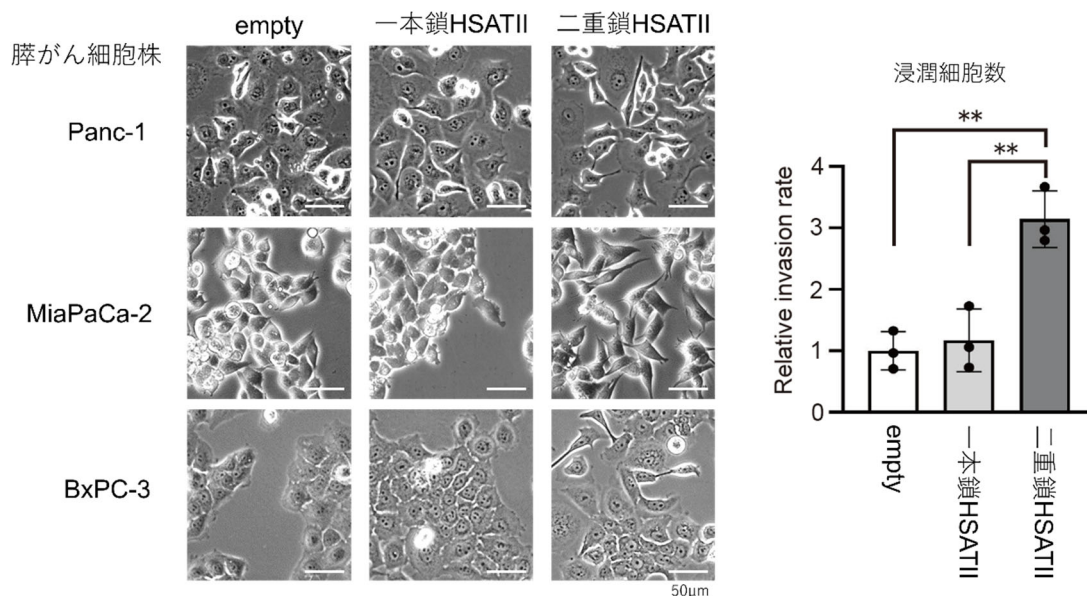


図2：膵がん細胞株に二重鎖 HSATII RNA を過剰発現させると上皮間葉転換や細胞浸潤能が亢進する

以上のように本研究では、本来無機能とされていた反復配列領域の転写産物が、その高度反復という特性ゆえに二重鎖 RNA を形成して膵がん細胞の悪性化へ関与していることを示しました。反復配列の分子機能についてはその発現機構や制御法など未解明な点が多く、本研究の成果を礎にしてその病態学的意義が解明され、最終的には発がん予防や新規の治療標的の導出へとつながっていくことが期待されます。

○関連情報：

「プレスリリース①反復配列 RNA の異常発現が膵癌発生を促進するメカニズムを解明」
(2016/9/26)

<https://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/20160926.html>

「プレスリリース②膵癌の早期診断に役立つ血中の反復配列 RNA の高感度測定法を開発」
(2016/6/3)

<https://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/20160603-2.html>

発表者・研究者等情報

東京大学

医学部附属病院 消化器内科

岩田 琢磨 届出研究員

岸川 孝弘 助教

大学院医学系研究科 内科学専攻 消化器内科学

藤城 光弘 教授

兼 東京大学医学部附属病院 消化器内科 科長

論文情報

雑誌名 : Journal of Biological Chemistry

題名 : Satellite double-stranded RNA induces mesenchymal transition in pancreatic cancer by regulating alternative splicing.

著者名 : 岩田琢磨、岸川孝弘*、清宮崇博、能登谷元聡、鈴木辰典、柴田智華子、宮川佑、小田原成彬、船戸和義、田中恵理、山上まり、關場一磨、大塚基之、小池和彦、藤城光弘
*責任著者

DOI : 10.1016/j.jbc.2024.105742

URL : <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.105742>

研究助成

本研究は、科研費「基盤研究 (B) 膵癌における反復配列 RNA の機能解析と治療選択最適化への応用 (課題番号 : 22H02828)」、「挑戦的研究 (萌芽) 核酸立体構造の変化を起点とした新規膵癌進展モデルの分子生物的検討 (課題番号 : 22K19517)」、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的がん医療実用化研究事業「血中反復配列 RNA の高感度検出を基盤とした新規膵癌スクリーニング法の検証 (課題番号 : 22ck0106557)」、「血中反復配列 RNA の高感度検出法を基盤とした早期膵癌診断戦略の構築 (課題番号 : 23ck0106807)」の支援により実施されました。

用語解説

(注1) 高度反復配列

ゲノム上には同じ配列が繰り返し出現する反復配列と呼ばれる領域が幅広く存在し、ヒトでは全ゲノムの約半分が反復配列で占められると言われている。ゲノム上に全体的に散在するもの (長鎖散在反復配列 (LINE)、短鎖散在反復配列 (SINE) など) と、特定の領域に局限して存在する縦列反復配列 (サテライト配列、テロメア配列など) に分類される。このうち縦列反復配列は単位配列が数百~数万塩基にわたって高度に繰り返し並んでいる。

(注2) HSATII

Human Satellite II の略。ヒト染色体の中心部近傍のペリセントロメアと呼ばれる領域に集中して高度に縦列反復するサテライト配列の一種で、全ゲノムの 2%程度を占めるとされている。正常な細胞ではヘテロクロマチンと呼ばれる凝縮された形態をとっており、転写が高度に抑制されているが、がん化などの環境変化によって脱抑制が起こり異常な転写をきたすことが知られている。

(注3) 二重鎖 RNA

通常 DNA から転写される RNA は一本鎖の状態であるが、相補的な配列が存在する場合、DNA と同様に相補的塩基同士が互いに逆向きに結合して二重らせん構造をとる。

(注4) STRBP

Spermatid Perinuclear RNA Binding Protein の略。精子の形成や運動能獲得に重要な働きを持つことが報告されている。二重鎖 RNA に結合するドメイン構造を 2 個有しており、二重鎖 RNA 結合タンパク質と考えられている。

(注5) 上皮間葉転換

膵腺管細胞などの上皮細胞が紡錘型の形態に変化し間葉細胞の形質を獲得すること。がんの悪性化の指標の一つである浸潤や転移を促す変化であると同時に、抗がん剤耐性などに関連のあるがん幹細胞の性質を獲得するとされている。

(注6) 非コード領域

遺伝情報であるタンパク質のアミノ酸配列をコードしないゲノム領域のこと。

(注7) RNA 結合タンパク質

非コード RNA は、一般的に RNA 結合ドメインを有するタンパク質と結合することによって、そのタンパク質の活性や局在を変化させたり、複合体の形成に影響を与えたりする機能因子として働くことが知られている。

(注8) 選択的スプライシング

DNA から転写された mRNA 前駆体はエクソンとイントロンから構成されており、ここからイントロンが切り取られエクソンが連結することで成熟 mRNA が形成される(スプライシング)。スプライシングの際にエクソンの取捨選択が起こって連結の組み合わせが変わり、複数種の成熟 mRNA が生成されることを選択的スプライシングと呼ぶ。

問合せ先

(研究内容については発表者にお問合せください)

東京大学医学部附属病院 消化器内科
助教 岸川 孝弘 (きしかわ たかひろ)

〈広報担当連絡先〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター
担当：渡部、小岩井
Tel : 03-5800-9188 E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp