

長鎖ノンコーディング RNA が制御する新たな大腸がん化のメカニズム

1. 発表者： 秋山 徹（東京大学分子細胞生物学研究所 分子情報研究分野 教授）
谷上 賢瑞（東京大学分子細胞生物学研究所 分子情報研究分野 助教）

2. 発表のポイント：

- ◆ 長鎖ノンコーディング RNA (長鎖 ncRNA、注 1) である *ASBEL* (注 2) が、大腸がん (注 3) 細胞の腫瘍形成を促進する役割を果たしていることを明らかにしました。
- ◆ *ASBEL* が転写制御因子 (注 4) である TCF3 と結合し、ATF3 の転写を抑制している機構を明らかにしました。
- ◆ 本成果は、*ASBEL*-TCF3 経路を標的とした薬剤の開発や大腸がんの治療への貢献が期待されます。

3. 発表概要：

大腸がんは、APC 変異がもたらす転写因子 β -catenin の大量蓄積による Wnt 経路の恒常的活性化によって生じると考えられています。しかし、Wnt/ β -catenin 経路が大腸がんの発生・維持を行う仕組みについては未だ明らかになっていない点が多く残されています。今回、東京大学分子細胞生物学研究所の秋山徹教授、谷上賢瑞助教らの研究グループは、大腸がんにおいて長鎖 ncRNA である *ASBEL* 及び転写制御因子である TCF3 (注 5) タンパク質が β -catenin によって同時に発現を誘導されていることを発見しました。さらに、*ASBEL* が TCF3 と複合体を形成して ATF3 (注 6) の発現を制御することが、大腸がんの腫瘍形成能に重要であることを明らかにしました。

本研究結果により、Wnt/ β -catenin 経路によって直接発現の制御を受け、さらに腫瘍形成能に関わる長鎖 ncRNA-転写制御因子複合体が存在していることが明らかになりました。さらに、大腸がん細胞内における *ASBEL*-TCF3 複合体が、がん治療の重要な標的となることが示唆されました。*ASBEL*-TCF3 経路を標的とした薬剤を創製することにより、大腸がんの治療に貢献することが期待されます。

4. 発表内容：

ヒトゲノムの大部分の領域からタンパク質をコードしないノンコーディング RNA (ncRNA) が大量に転写されていることが知られています。近年、長鎖 ncRNA が転写や翻訳、スプライシングに至るまで、さまざまな機能を有していること、さらに長鎖 ncRNA の発現は、細胞種や発生段階によって厳密に制御されており、増殖・分化・癌化・胚発生・神経発生・幹細胞性の維持といった生物学的プロセスにおいて重要な役割を果たしていることが明らかになってきました。また、大腸がんは、APC 変異がもたらす転写因子 β -catenin の大量蓄積による Wnt 経路の恒常的活性化により、統制された遺伝子発現プロファイルが破綻して生じると考えられてきました。しかし、Wnt/ β -catenin 経路が大腸がんの発生・維持を行う仕組みについては未だ明らかになっていない点が多く残されています。

今回、本研究グループは、大腸がんにおいて長鎖 ncRNA である *ASBEL* 及び転写制御因子である TCF3 タンパク質が β -catenin によって同時に発現を誘導されていることを発見しまし

た。さらに、*ASBEL* は *TCF3* と結合し、*TCF3* をがん抑制因子である *ATF3* の遺伝子座に誘導し、*ATF3* の発現を抑制すること、大腸がんの増殖や腫瘍形成に重要であることを明らかにしました。

本研究グループはまず、次世代シーケンサーを用いた RNA-seq 及び ChIP-seq データを統合することによって、 β -catenin によって直接発現制御を受ける遺伝子群を網羅的に同定しました。続いて、得られた遺伝子群の中から、長鎖 ncRNA である *ASBEL* が大腸がん細胞の増殖に関与するが、正常細胞の増殖には影響を及ぼさないことを見出しました。さらに、*ASBEL* の発現を恒常的に抑制した大腸がん細胞をヌードマウス (注 7) に移植すると、腫瘍形成能が顕著に減少することが明らかとなりました。

多くの長鎖 ncRNA は、タンパク質と複合体を形成することによって機能を獲得することが知られています。本研究グループは、*ASBEL* の発現を抑制した細胞の遺伝子発現解析を行うことによって、*ASBEL* が転写制御因子である *TCF3* の機能に影響を及ぼしていることを見出し、さらに大腸がん細胞内において両因子が結合していることを明らかにしました。*TCF3* は転写制御因子であり、大腸を含むさまざまながんで発現が亢進しており、増殖、生存、浸潤等に関与していることが知られています。

続いて本研究グループは、大腸がん細胞において *ASBEL* -*TCF3* 複合体ががん抑制因子である *ATF3* の発現を抑制することにより、大腸がんの腫瘍形成能を維持していることを明らかにしました。さらに *ASBEL* は、*TCF3* を *ATF3* 遺伝子座に誘導することによって、*ATF3* の発現を抑制していることを見出しました。

これらの結果により、Wnt/ β -catenin 経路によって直接発現の制御を受け、さらに腫瘍形成能に関わる長鎖 ncRNA-転写制御因子複合体が存在していることが明らかになりました。また、長鎖 ncRNA である *ASBEL* が *TCF3* と複合体を形成して *ATF3* の発現を制御することが、大腸がんの造腫瘍性に非常に重要であることが示唆されました (図 1)。今後、*ASBEL* -*TCF3* 経路を標的とした分子標的薬を創出することによって、大腸がんの撲滅に一步前進することが期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America

論文タイトル：The *ASBEL*-*TCF3* complex is required for the tumorigenicity of colorectal cancer cells

著者：Kenzui Taniue, Akiko Kurimoto, Yasuko Takeda, Takeshi Nagashima, Mariko

Okada-Hatakeyama, Yuki Kato, Katsuhiko Shirahige, and Tetsu Akiyama

DOI 番号：10.1073/pnas.1605938113

6. 注意事項：

日本時間 10 月 18 日 (火) 午前 4 時 (米国東部夏時間：17 日 (月) 午後 3 時) 以前の公表は禁じられています。

7. 問い合わせ先：

東京大学分子細胞生物学研究所 分子情報研究分野

教授 秋山 徹 (あきやま てつ)

TEL: 03-5841-7834 FAX: 03-5841-8482

E-mail: akiyama@iam.u-tokyo.ac.jp

東京大学分子細胞生物学研究所 分子情報研究分野
助教 谷上賢瑞 (たにうえ けんずい)
TEL: 03-5841-7835 FAX: 03-5841-8482
E-mail: kenzui@iam.u-tokyo.ac.jp

8. 用語解説:

(注 1) 長鎖ノンコーディング RNA (長鎖 ncRNA)

ncRNA は、タンパク質をコードしない RNA のこと。長鎖 ncRNA は、20-30 塩基の短鎖 ncRNA 以外の ncRNA で、概ね 200 塩基以上の長さを有する。長いものでは、数十万塩基にも及ぶ。決まった機能は存在せず、相互作用するタンパク質や細胞内局在によって、様々な生物学的役割をこなす。

(注 2) *ASBEL*

がん抑制遺伝子である *BTG3* のアンチセンス RNA であり、卵巣癌細胞の腫瘍形成能を維持する機能を有することが明らかになっている。

(注 3) 大腸がん

近年、日本において大腸癌は罹患率・死亡率ともに上昇傾向にあり、2008-2009 年の部位別癌死亡率では男性では肺癌・胃癌に続いて 3 位、女性では 1 位となっており、更なる治療法の改善が待ち望まれている。

(注 4) 転写制御因子

特異的な核酸配列を認識して結合し、RNA ポリメラーゼや他の転写制御因子などと相互作用することで、転写プロセスに対し影響を与えるたんぱく質である。近年、様々な長鎖 ncRNA が転写制御因子に結合し、その標的遺伝子座へのリクルートを制御することが明らかとなってきた。

(注 5) *TCF3*

転写制御因子の一つであり、大腸を含む様々ながんで発現の亢進が見られる。また、がん細胞の増殖、生存、浸潤等に関与していることが知られている。

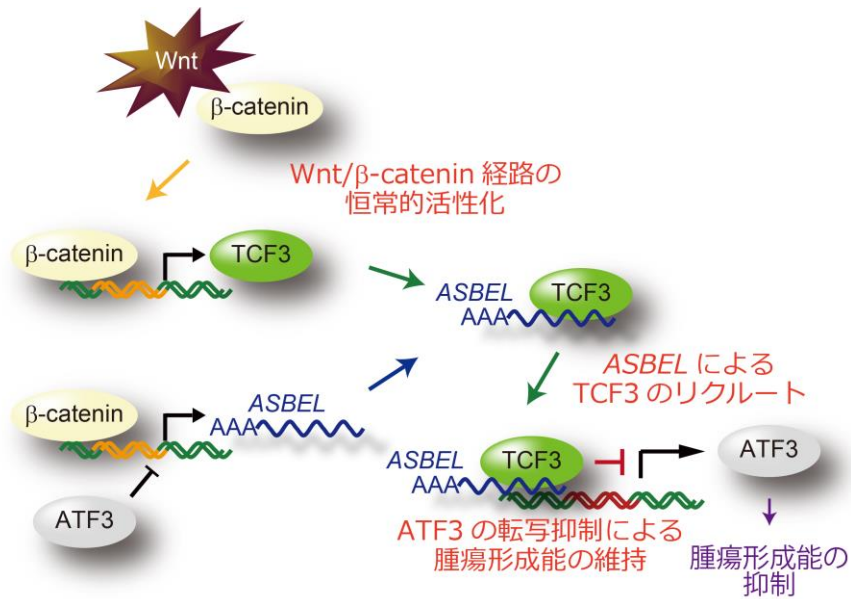
(注 6) *ATF3*

DNA ダメージや酸素ストレス等の細胞ストレスによって発現が誘導される転写制御因子であり、大腸がんや肺がんなどで発現の抑制が見られる。また、がん細胞の増殖や転移を負に制御することが知られている。

(注 7) ノードマウス

胸腺を欠くため免疫機能が働かないマウス。

9. 添付資料 :



(図 1)

大腸がんでは Wnt/β-catenin 経路が活性化しており、長鎖 ncRNA である *ASBEL* 及び転写制御因子である TCF3 タンパク質の発現を同時に誘導している。さらに、*ASBEL* が TCF3 と複合体を形成して ATF3 の発現を抑制することが、大腸がんの増殖や腫瘍形成に重要である。