

大腸がん発症の鍵を握る仕組みの解明

秋山 徹、川崎 善博（分子情報研究分野）

Cell Reports（米国東部夏時間 8 月 25 日、日本時間 8 月 26 日） | DOI 番号：

10.1016/j.celrep.2016.08.015

発表のポイント：

- ◆大腸がん細胞がタンパク質をコードしない新規の長い RNA “MYU” を多量につくる仕組みを発見しました。
- ◆MYU は大腸がん細胞が腫瘍をつくるために必須であること、および MYU が腫瘍をつくる仕組みを発見しました。
- ◆本成果は、MYU および MYU が腫瘍をつくる仕組み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。

発表概要：

Wnt シグナル（注 1）の異常な活性化が大腸癌発症の最も大きな原因であると考えられています。Wnt シグナルはたくさんの遺伝子の発現を引き起こしますが、その中でも転写因子をコードする c-Myc 遺伝子（注 2）はがんの発症に最も重要な因子であると考えられています。しかしながら、Wnt/c-Myc ががんの発症を誘導する仕組みについては未だ不明な点が残されています。東京大学分子細胞生物学研究所の秋山教授、川崎准教授らの研究グループは、ほとんどの大腸がんでは Wnt/c-Myc がタンパク質をコードしない新規の長い RNA “MYU” の発現を誘導していることを見いだしました。さらに、①MYU は大腸がん細胞が腫瘍をつくるために必須の役割を果たしていること、②MYU は細胞周期を進める機能をもつタンパク質 CDK6（注 3）の発現亢進を引き起こしていること、③MYU による CDK6 の発現亢進が大腸がん細胞の増殖の大きな要因であることを見出しました。大腸がんの新しい治療戦略として、MYU および MYU が腫瘍をつくる仕組みを標的とした薬剤の創製が期待されます。

発表内容：

遺伝子の変異や発現異常が癌の発症・進展に深く関わっていることは良く知られています。大多数の大腸癌では Wnt シグナル経路が異常に活性化しており、たくさんの遺伝子の異常発現を引き起こしていますが、中でも癌遺伝子 c-Myc の異常発現は細胞の癌化にきわめて重要な役割を果たしていると考えられています。

今回、本研究グループは、Wnt/c-Myc 経路がタンパク質をコードしない新規の長い RNA “MYU” の発現を直接誘導していることを明らかにしました。さらに、MYU はほとんどのヒト大腸がんでは多量に発現していること、および大腸がんが腫瘍をつくるために必須の役割を果たしていることを見出しました。

では、腫瘍をつくる過程で MYU はどのような役割を担っているのでしょうか。まず最初に、本研究グループは MYU が RNA 結合タンパク質 hnRNP-K（注 4）と結合していることを見出しました。さらに、小さな RNA の一種である miR-16（注 5）は遺伝子やタンパク質の発現を抑制する働きがありますが、MYU/hnRNP-K は miR-16 の機能を妨げることで細胞周期を進める機能をもつ CDK6 の発現上昇を引き起こしていることを突き止めました（図 1）。そして、MYU によって発現の増えた CDK6 が大腸がん細胞の増殖の大きな要因であることが分かりました。

c-Myc はさまざまなシグナル経路を制御する重要なタンパク質であるため、c-Myc を直接阻害する薬剤は大きな副作用があると予想されます。今回の結果は、c-Myc が誘発するがんに対しては MYU、hnRNP-K、CDK6 による情報伝達の仕組みががんの分子標的薬を創製する上で重要な標的となることを示唆しています。本研究の成果により、今後、この仕組みを標的とした薬剤が開発され、大腸がんの治療に貢献することが期待されます。

発表雑誌：

雑誌名：「Cell Reports」

論文タイトル：MYU, a target lncRNA for Wnt/c-Myc signaling, mediates induction of CDK6 to promote cell cycle progression

著者：Yoshihiro Kawasaki*, Mimon Komiya, Kosuke Matsumura, Lumi Negishi, Sakiko Suda, Masumi Okuno, Naoko Yokota, Tomoya Osada, Takeshi Nagashima, Masaya Hiyoshi, Mariko Okada-Hatakeyama, Joji Kitayama, Katsuhiko Shirahige, Tetsu Akiyama* (*co-corresponding author)

DOI 番号：10.1016/j.celrep.2016.08.015

問い合わせ先：

東京大学分子細胞生物学研究所 癌幹細胞制御研究分野
准教授 川崎善博 (かわさき よしひろ)

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)

用語解説：

(注1) Wnt シグナル

発生をはじめとしたさまざまな生命現象の制御に重要な役割を果たしている。Wnt シグナルが異常に活性化するとがん化を引き起こすことがある。

(注2) c-Myc

遺伝子の読み取りを調節するタンパク質（転写因子）で、標的遺伝子は多岐にわたり、さまざまな生命現象に重要な役割を果たしている。異常発現するとがん化を引き起こすことがある。

(注3) CDK6

細胞周期の進行に極めて重要な役割を果たすタンパク質リン酸化酵素の一種。

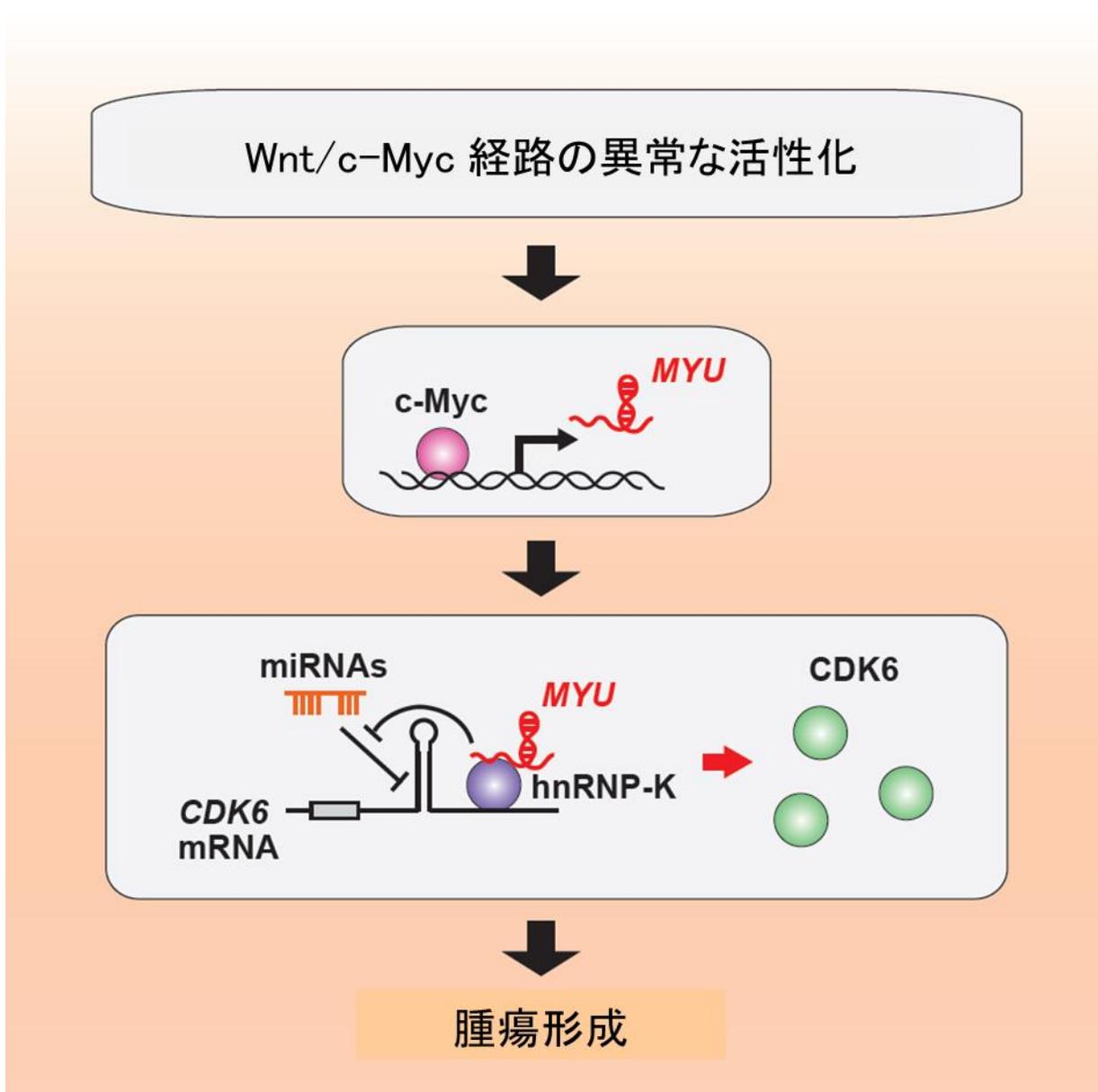
(注4) hnRNP-K

RNA に結合する機能を持つタンパク質で、遺伝子の読み取り（転写）、RNA の安定性、タンパク質の合成（翻訳）などに関わることが知られている。

(注5) miR-16

miRNA の一種。miRNA は、20 – 25 塩基からなる小さな RNA。RISC と呼ばれるタンパク質複合体に結合し、自らの配列と相補的な配列をもった遺伝子の mRNA へ RISC を運ぶことで、その mRNA の分解を促進し、翻訳を阻害する。

添付資料：



(図1) 新しく見つかった大腸がん発症の仕組み

大腸がんでは Wnt/c-Myc 経路が異常に活性化しているためにタンパク質をコードしない新規の RNA “MYU” が多量につくられる。MYU は CDK6 の発現亢進を引き起こしてがん細胞の増殖を促進する。