

平成 29 年 9 月 20 日



食道がんの進行に関わるマイクロ RNA (miRNA) を制御する新しいがん促進分子 KHSRP の同定とその分子機構の解明

徳島大学大学院医歯薬学研究部人類遺伝学分野の井本逸勢教授、増田清士准教授らの研究グループは、KHSRP という RNA 結合蛋白質が食道扁平上皮がんの進展に関わる特定のマイクロ RNA の発現制御を介してがんの悪性形質獲得に深く関与していることを明らかにし、本件に関する論文が、米国科学誌『Oncotarget』に 9 月 15 日付けで掲載されましたのでお知らせします。食道がんは消化器がんの中で極めて予後が悪く、効果的な治療薬の開発が望まれていました。本研究の成果は、これまで有効な分子標的の同定が困難であった食道がんの新たな治療法開発につながると期待されます。

(報道概要)

食道がんは、リンパ節転移を起こしやすく、また周囲の臓器に浸潤しやすいため、消化器がんの中で極めて予後が悪いことが知られています。最近では、早期診断、手術方法、抗がん剤治療の進歩により生存率が向上していますが、十分なものとは言えません。また、遠隔転移のある進行例や手術後に再発した例に対しては主に抗がん剤治療が行われますが、食道がんで使用できる薬剤の種類と効果は限られており、大腸がんや乳がんなどに用いられているような分子標的薬の開発が望まれています。

この度、徳島大学大学院医歯薬学研究部人類遺伝学分野の井本逸勢教授、増田清士准教授らの研究グループは、RNA 結合蛋白質 (RBP) ファミリーの 1 つである KH-type splicing regulatory protein (KHSRP) が食道扁平上皮がんの進展に関わる特定のマイクロ RNA の発現制御を介してがんの悪性形質獲得に関与することを発見しました。

近年、ゲノム DNA から、タンパク質に翻訳されずに働くノンコーディング RNA (ncRNA) がつくられ、生体機能に重要なタンパク質の量や機能を調節していることがわかってきました。ncRNA の中でも、マイクロ RNA (miRNA) と呼ばれる非常に短い RNA は、複数の遺伝子の働きを抑制することで、細胞増殖・分化や細胞死などを調節する機構の中心的な役割を担っており、この機構の破綻が、がんや神経変性疾患などの様々な病気の原因となることが知られています。特にがん細胞では、がんの発生や進行を制御する遺伝子の働きを調節する特定の miRNA に発現異常が認められることから、診断マーカーとしてだけでなく、これらを制御することで一度に多くの分子に影響を及ぼせる治療標的として有望だと期待されていますが、その詳細はよくわかっていませんでした。

今回の研究では、食道がん手術組織を用いた解析から、これまで miRNA の生合成に関与するとされていた KHSRP 蛋白質が、食道がんの発生と進展に伴って高発現するだけでなく、核内から細胞質に移行することを見いだしました。また、細胞質での KHSRP 量が患者予後の悪化と明らかに関連することがわかりました (図 1 左)。KHSRP によるがん促進機構の詳細を明らかにするために、KHSRP 量を低下

## 様式 1

させた細胞内の miRNA 発現を調べたところ、がんの進展を促進する miRNA 群 (miR-21、miR-130b、miR-301a など) が減少していました (図 1 右上)。さらにこれらの miRNA 群は、がん転移に必要なステップの一部としてよく知られている、上皮間葉転換 (EMT: Epithelial-to-Mesenchymal Transition) を抑制する遺伝子 (BMP6、PDCD4、TIMP3 など) の働きを抑え (図 1 右上)、がん細胞の遊走能や浸潤能を増殖や腫瘍の形成が促進されることを明らかにしました。実際、細胞質で KHSRP が高発現している食道がん組織内では、これらの miRNA の量が増加し、EMT 抑制因子の量が減少していることを確認しています (図 1 右下)。

miRNA は、細胞核内でゲノム DNA から転写産物 (miRNA 前駆体) として作られた後、核内と細胞質内で、Drosha と Dicer という 2 つの「はさみ」に相当する酵素を中心としたタンパク質複合体によってそれぞれ切断されることで、細胞質内で成熟型の miRNA となり機能することが知られています (miRNA プロセッシング)。KHSRP は、これらのタンパク質複合体に含まれ、miRNA 前駆体と配列特異的に結合することで、特定の miRNA プロセッシングを制御している可能性が示唆されています (図 2)。免疫沈降法を用いた解析の結果、KHSRP は今回明らかとなった miR-21、miR-130b、miR-301a の前駆体に特異的に結合し、それらの成熟 miRNA 量を増加させることを見いだしました。また KHSRP 量を人為的に抑制すると、これらの前駆体が増加し、成熟 miRNA 量が減少することから、KHSRP が前駆体から成熟 miRNA が出来る過程を促進することを確認しました。

今回の結果から、KHSRP は、食道がんの悪性度の診断マーカーになりうるだけでなく、食道がんの進行を制御する miRNA 群を広範囲で調節するハブ分子として有用な分子標的候補であることが示されました。KHSRP の細胞内での機能を制御することにより、一度に多くの miRNA の働きを変化させて効率的にがんの悪性形質をコントロールできる可能性があります。また、KHSRP は子宮頸がん、肺がんなどの扁平上皮がんでも高発現していることから、KHSRP を標的とした治療法が開発できれば広範囲の扁平上皮がんにも効果が期待されます。このため、今後研究グループでは、KHSRP の細胞内機能を特異的に制御する分子を特定するとともに、これらのがん特異的に抑制する治療法の開発を進めていきます。

掲載誌名 : Oncotarget

論文名 : KH-type splicing regulatory protein is involved in esophageal squamous cell carcinoma progression

論文著者 : [Yuji Fujita](#), [Kiyoshi Masuda](#), [Junichi Hamada](#), [Katsutoshi Shoda](#), [Takuya Naruto](#), [Satoshi Hamada](#), [Yuko Miyakami](#), [Tomohiro Kohmoto](#), [Miki Watanabe](#), [Rizu Takahashi](#), [Shoichiro Tange](#), [Masako Saito](#), [Yasusei Kudo](#), [Hitoshi Fujiwara](#), [Daisuke Ichikawa](#), [Akira Tangoku](#), [Eigo Otsuji](#), [Issei Imoto](#)

責任著者 : 徳島大学大学院医歯薬学研究部人類遺伝学分野 教授 井本逸勢

### お問い合わせ先

部局名 徳島大学大学院医歯薬学研究部

責任者 井本逸勢

担当者 井本逸勢

電話番号 088-633-7075

メールアドレス [issehgen@tokushima-u.ac.jp](mailto:issehgen@tokushima-u.ac.jp)

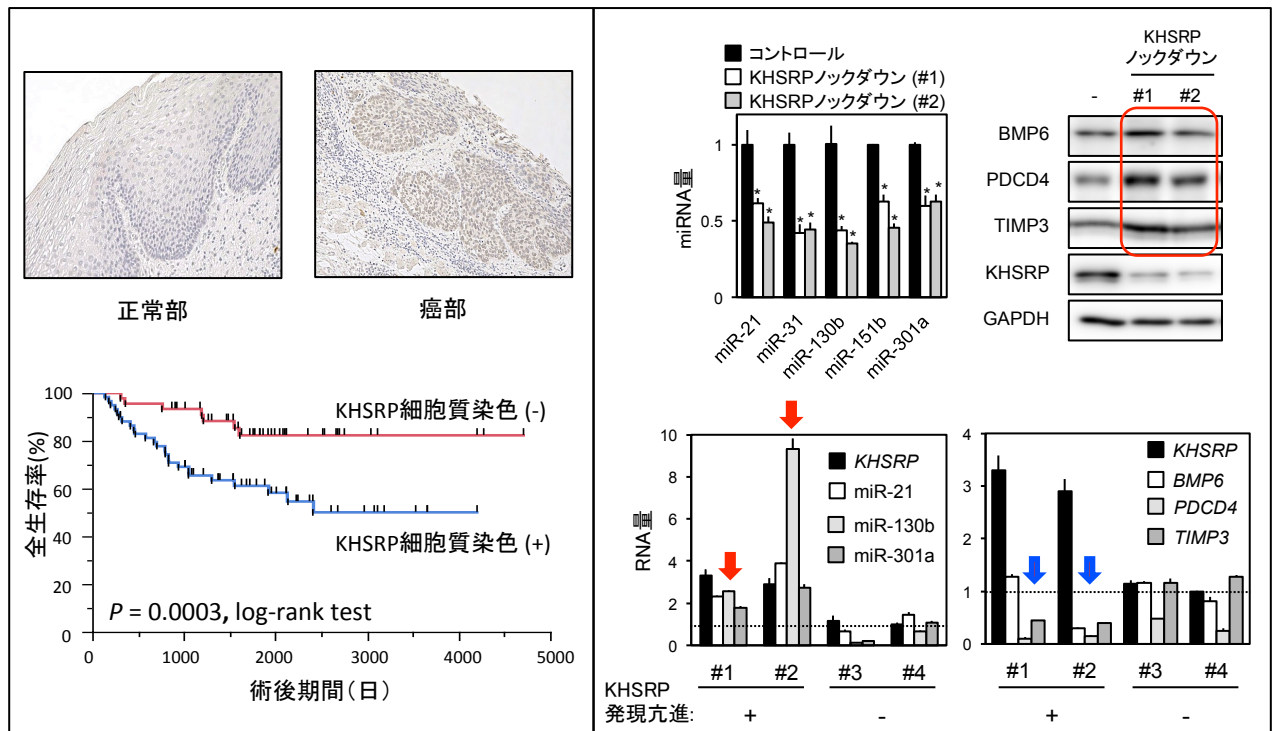


図1.KHSRPは癌促進性miRNA量を増加させることでESCCの上皮間葉転換(EMT)を促進する

(左図) 食道癌では、KHSRPの発現亢進と共にKHSRPが細胞質に分布するようになり、細胞質でのKHSRP量が多い症例では、予後が悪くなる。

(右図)(上) 食道癌細胞でKHSRP量を抑制すると、癌促進性miRNA量が減少し、これらが標的とするEMT抑制因子の量が増加する。(下)KHSRPの発現亢進が見られる食道癌患者では、癌促進性miRNA量が増加し(赤矢印)、標的EMT抑制因子量が減少する(青矢印)。

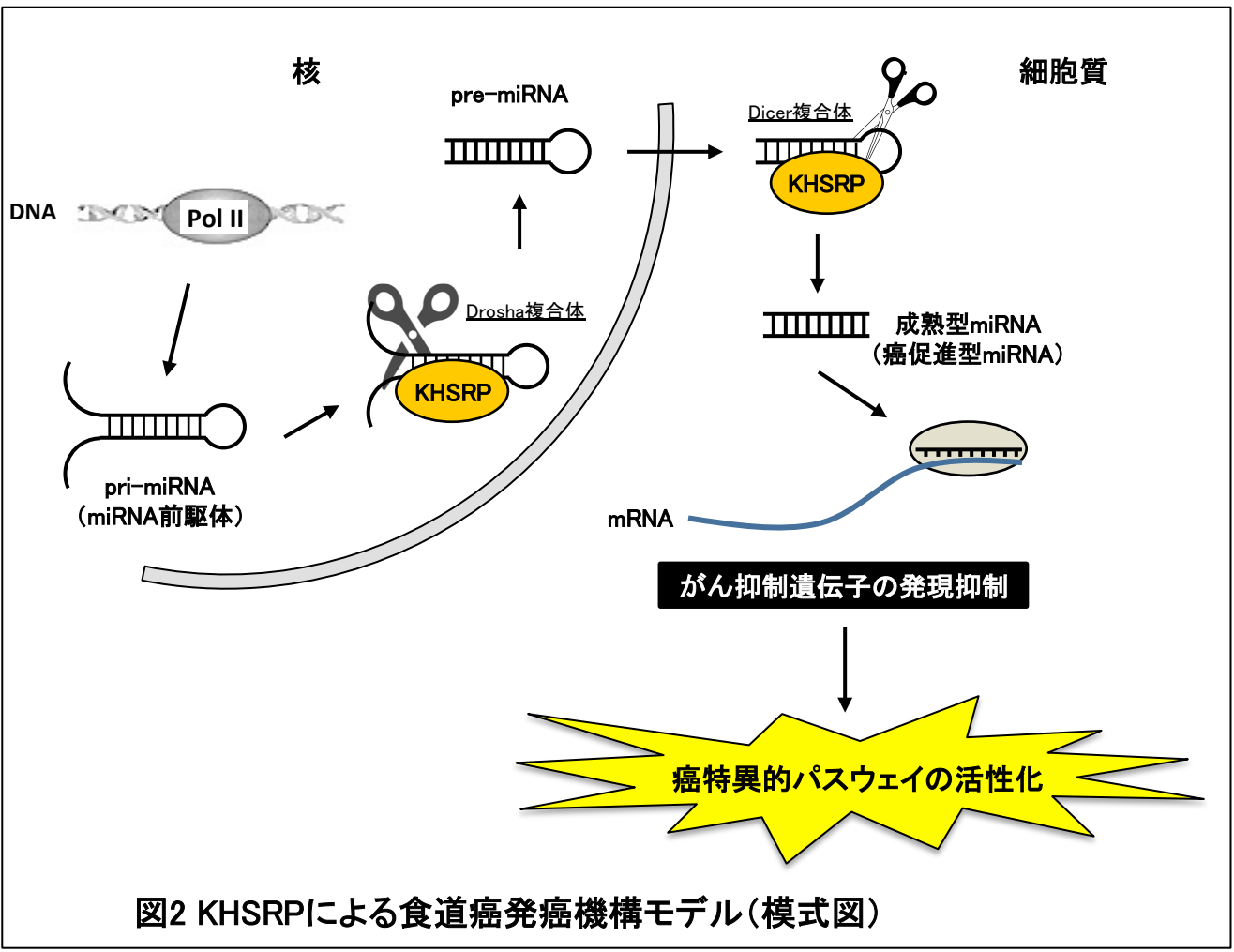


図2 KHSRPによる食道癌発癌機構モデル(模式図)