



肺がんの生存と増殖を制御する新たな分子機構の解明

ー がん抑制遺伝子 p53 を阻害する新規長鎖ノンコーディング RNA の発見 ー

ハイライト

- ・ 肺がん細胞の生存に重要な長鎖ノンコーディング RNA を発見し、*TILR* と命名しました。
- ・ *TILR* は、代表的ながん抑制遺伝子 p53 の発現を阻害することを明らかにしました。
- ・ 本研究成果に基づき、*TILR* の発現抑制と抗がん剤の併用による治療法の開発を進めています。

研究の概要

愛知県がんセンター分子診断トランスレーショナルリサーチ分野（田口歩分野長）の梶野泰祐主任研究員と高橋隆名誉総長らの研究グループは、肺がん細胞の生存に極めて重要な、タンパク質に翻訳されない RNA（長鎖ノンコーディング RNA¹⁾）を発見しました。

近年 RNA からタンパク質に翻訳されずに機能する長鎖ノンコーディング RNA 遺伝子が多数見つかっていますが、それらとがんとの関わりはほとんど分かっていませんでした。この度、高橋名誉総長らの研究グループは、発見した長鎖ノンコーディング RNA（*TILR* と命名）が、肺がんをはじめ様々ながんで最も高頻度に異常が検出される代表的ながん抑制遺伝子 p53 の発現を阻害する遺伝子であることを明らかにしました。さらに、*TILR* を抑制することによって、肺がん細胞において p53 タンパク質の発現を強く誘導し、がん細胞の自死（アポトーシス）を引き起こすことを示しました。本研究の成果は、依然として代表的難治がんの肺がんに対し、*TILR* を標的とした革新的な治療法の開発に道を拓くものと期待されます。

本研究の詳細は、2022 年 12 月 15 日（英国時間）付けで、Nature グループのがん専門誌「*Oncogene*」に、オンライン速報版が掲載される予定です。

研究の背景

肺がんは、世界および日本におけるがん死亡原因の第 1 位です。近年、肺がんの原因遺伝子を直接治療標的とする「分子標的薬」や、ヒトの免疫ががん細胞に対し正常に働くよう促す「免疫チェックポイント阻害薬」などの新しい治療法が開発されていますが、未だ日本において年間 7 万人以上が亡くなっている代表的な難治がんです。近年のゲノム研究から、細胞内には数万種類とも言われる長鎖ノンコーディング RNA が発現しており、タンパク質に翻訳されずに RNA のままで機能して、タンパク質の発現や活性を制御していることが分かって来ました。しかしながら、がんとの関連はほとんど分かっておらず、肺がんの発生・増悪に重要な役割を担う長鎖ノンコーディング RNA の発見とその分子機構の解明が求められていました。

研究内容と成果

研究チームは、肺癌細胞の増殖に必須な長鎖ノンコーディング RNA を探索し、p53 を制御する新たな長鎖ノンコーディング RNA “*TILR*” を発見しました。*TILR* の持つ機能を様々な手法で検討し、がん抑制遺伝子の p53 の発現阻害を通じて、肺癌細胞の生存に必要なことを明らかにしました。*TILR* は PCBP2 タンパク質と結合して、p53 遺伝子の mRNA からタンパク質への翻訳を阻害するとともに DNA 損傷応答遺伝子群の発現制御に寄与することによって、肺癌細胞における p53 タンパク質の発現を抑え、それによってがん細胞の生存と増殖を惹起していることを見出しました。

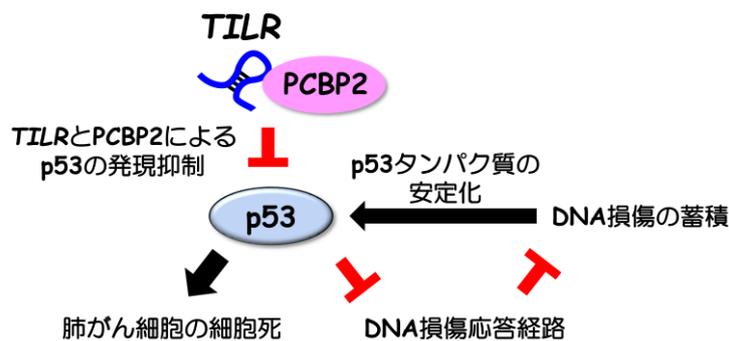


図 *TILR*によるがん抑制遺伝子p53の制御機構

今後の展望

高橋名誉総長らが 1989 年に世界に先駆けて肺癌における遺伝子異常を発見して以来、世界中で盛んに研究が進められてきた p53 は、肺癌を初めとする様々ながんで最も高頻度に異常が検出される代表的ながん抑制遺伝子です。それだけに *TILR* のように p53 を制御する重要な機構がこれまで 30 年以上も未発見であったことは驚きであり、がんの発生・増悪に重要な長鎖ノンコーディング RNA のさらなる探求の加速が望まれます。

がん研究の臨床への還元としては、本研究の成果を基盤に *TILR* を標的としたこれまでに無い革新的ながん治療法の開発が進むことが期待されます。

研究支援

本研究は文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究・システム癌新次元「肺癌の分子病態をノンコーディング RNA から俯瞰するシステムの統合研究」(研究代表者:高橋隆、15H05910)、及び、基盤研究 (C)「肺癌において miR-20a が制御する新規 lncRNA、*TILR* の機能解析」(研究代表者:梶野泰祐、19K07679) の一環として行われました。

用語解説

1) 長鎖ノンコーディング RNA

ゲノム DNA より転写される RNA のうち、200 塩基以上の長さを持つタンパク質に翻訳されない RNA。タンパク質やゲノム DNA などと結合して機能するとされるが、ほとんどが機能未解明。

掲載論文

- 【タイトル】 Long non-coding RNA *TILR* constitutively represses *TP53* and apoptosis in lung cancer
- 【著者】 Mika Iwai*, Taisuke Kajino*, Masahiro Nakatochi, Kiyoshi Yanagisawa, Yasuyuki Hosono, Hisanori Isomura, Yukako Shimada, Motoshi Suzuki, Ayumu Taguchi, and Takashi Takahashi**
- * Contributed equally, **Corresponding author
- 【掲載誌】 Oncogene (Nature グループのがん専門誌)
- 【DOI】 10.1038/s41388-022-02546-w

問合せ先

<研究に関すること>

愛知県がんセンター・名誉総長

愛知県病院事業庁長

高橋 隆 (たかはし たかし)

〒460-8501 名古屋市中区三の丸3-1-2

Tel : 052-954-6306

E-mail : tak@aichi-cc.jp

<広報に関すること>

愛知県がんセンター

運用部経営戦略課

虫鹿

Tel : 052-762-6111 (内線 2521)

Fax : 052-764-2963

E-mail : tmushka@aichi-cc.jp