



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	新しい口腔がんの発生メカニズムとそのトランスレーショナルリサーチ
Author(s)	東野, 史裕; 北村, 哲也; 柳川-松田, 彩 他
Citation	北海道歯学雑誌, 32(1), 65-67
Issue Date	2011-09-15
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/47238
Type	journal article
File Information	08_higashino_saishin.pdf



最新の歯学

新しい口腔がんの発生メカニズムとそのトランスレーショナルリサーチ

A new oncogenic mechanism of oral cancer and its translational research

北海道大学 大学院歯学研究科 口腔病態学講座 口腔病理病態学教室

東野 史裕, 北村 哲也, 柳川一松田 彩, 進藤 正信

はじめに

ポストゲノム時代をむかえ、トランスクリプトームやプロテオームと称されるように、細胞の中で発現している RNA やタンパクが網羅的に解析されている。その中でもタンパクをコードしない、いわゆる non-coding RNA が注目されており、特に miRNA (マイクロ RNA) とがんとの関連についての研究が爆発的に進んでいる。今後、発がんに関わる RNA に関してよりいっそう研究が進み、その知見を利用したがん治療に向けてのトランスレーショナルリサーチがますます盛んになってくると考えられる。

そもそもがんは遺伝子の病気であると言われ、発がん物質やウイルス感染などにより遺伝子に何らかの損傷(変異)が入り、細胞増殖や細胞増殖抑制などに関連する複数の遺伝子に変異が蓄積することにより細胞が発がんするというのが、現在受け入れられている「多段階発がん説」の骨子であり、最も一般的な発がん機構である。この時、変異を持つ遺伝子からは変異を持つ mRNA が転写され、その変異は翻訳されるタンパクにも読み込まれる。変異を持つタンパクは、その構造などに変化をきたし正常な機能を果た

せないため、増殖調節に異常が起こり細胞が発がん化する。ところが我々は最近、遺伝子に変異を持たなくても、ある特定の mRNA が安定化されることにより、細胞が発がん化されるという、前述のメカニズムとは幾分異なった発がん機構をウイルスの発がん研究から見いだした。

1. アデノウイルス E4orf6

特定の mRNA とは、AU (アデニン, ウラシル) -rich element (ARE) を持つ mRNA である。ARE は *c-fos* など、細胞の増殖に関わる多くの遺伝子の mRNA に存在し、ARE を持つ mRNA は通常合成後すぐに分解される。しかし heat shock などの刺激が細胞に加わると、HuR と呼ばれるタンパクが pp32 や核外輸送タンパク CRM1 を伴って ARE に特異的に結合し、ARE-mRNA を CRM1 依存的に一時的に核外輸送し安定化する (図 1)。

我々はアデノウイルスのがん遺伝子産物 E4orf6 による発がん機構を解明するために、E4orf6 に結合するがん細胞側のタンパクを検索し pp32 を同定した。そこで E4orf6 が ARE-mRNA に対してどういう影響を及ぼすか検討したところ、E4orf6 は pp32 や HuR などと結合し、

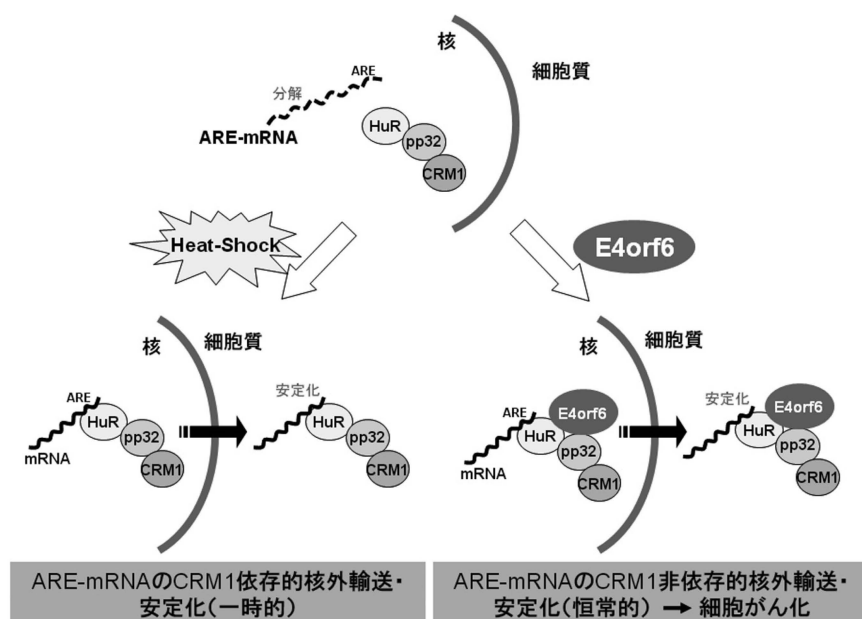


図 1

ARE-mRNA を CRM1 非依存的に、強制的かつ恒常的に核外輸送・安定化することがわかった (図 1)¹⁾。さらに我々は、ARE-mRNA の核外輸送・安定化が細胞のがん化を誘導するのかを検証した。ARE-mRNA を恒常的に核外輸送するのは非常に難しく、以前は ARE-mRNA の発がん効果を検討することは困難であったが、我々が発表した E4orf6 を用いた実験系ではそれが可能になる。ARE-mRNA と E4orf6 の発現ベクターを正常細胞に導入したところ、予想どおりがん化された細胞のコロニーが出来、核外輸送・安定化された ARE-mRNA が細胞をがん化することが証明できた (図 1)²⁾。

アデノウイルスはヒトパピローマウイルス (HPV)、EB ウイルス (EBV) などと同様、DNA をゲノムに持つ DNA 型腫瘍ウイルスである。これらのウイルスのがん遺伝子産物の研究からは、p53 や pRb などのがん抑制遺伝子産物や、細胞周期、アポトーシス等に関わる多くの重要な分子が見出され、現在ではそれらの分子がほぼ全てのがんに一般的に関連することが明らかになっている。従って、「ARE-mRNA の輸送・安定化」も一般的な発がん機構である可能性が高いと我々は考えた。

2. 口腔がんでは

そこで次に、口腔がん細胞や口腔がんの患者から採取してきた組織を用いて、ARE-mRNA や HuR の挙動を検討した。その結果、両分子とも口腔がん細胞で細胞質側に多く存在しており、がん細胞では核外輸送されていることが示唆された。さらに、口腔がん細胞の ARE-mRNA の半減期は正常細胞より長くなっていることがわかり、口腔がん細胞では ARE-mRNA が安定化されていることも解明された³⁾。これらの結果は、アデノウイルス E4orf6 でがん化さ

れた細胞と同様に、ウイルスタンパクを持たない口腔がん細胞でも ARE-mRNA が核外輸送・安定化されていることを示し、これが口腔がんの発がんメカニズムの一つであることを示唆し、さらに HuR の局在を調べることにより口腔がんの診断ができることも意味している。ARE-mRNA の安定化や HuR の核外輸送は、口腔がん以外にも大腸がん、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、膀胱がんなどいくつかのがんで報告され始めており、「ARE-mRNA の輸送・安定化」が一般的な発がんメカニズムとして認知される日も近いと我々は期待している。

3. トランスレショナリサーチ

次に、この発がんメカニズムを応用したがん治療のための基礎研究を行った。そのために、がん化している細胞の ARE-mRNA の安定化を阻害すると、そのがん細胞の性質はどうか検討した。図 1 に示すように、ARE-mRNA に直接結合しているのは、唯一、HuR のみなので、HuR をノックダウンしたら ARE-mRNA の輸送・安定化が阻害でき、がんの悪性形質が変化するのではないかと目論んだ。比較的悪性度の高い口腔がん細胞の HuR をノックダウンすると、我々の思惑通りに ARE-mRNA の輸送・安定化が阻害できた。また、そのような HuR ノックダウンがん細胞はソフトアガー中では増殖できず、足場非依存的な増殖能が低下しており、さらに運動能や浸潤能も低下していた⁴⁾。つまり、がんの悪性形質が減弱していることが明らかになったわけである。これらの結果は、HuR ノックダウンによるがん治療の可能性を示しており、「ARE-mRNA の輸送・安定化」による発がんメカニズムのトランスレショナルリサーチに光明を見出したと言える。

図 2 は、我々が本研究で解明した「ARE-mRNA の輸送・

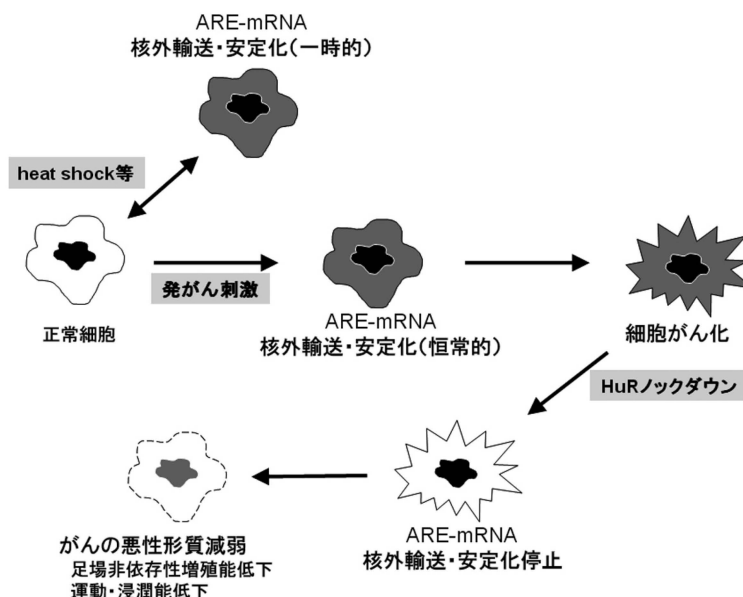


図 2

安定化」による発がんメカニズムのまとめである。ARE-mRNA は生理的な状態では、heat shock 等の刺激により、一時的に核外輸送され安定化されるがすぐ元の状態に戻る。しかし、発がんの刺激等により恒常的に安定化されるようになると、細胞ががん化またはがん細胞が悪性化される。しかし、がん細胞の HuR をノックダウンすると、ARE-mRNA の輸送・安定化は阻害され、足場非依存性の増殖能や浸潤能などのがんの悪性形質が減弱する。

お わ り に

冒頭に述べたように、発がん RNA の関係は今後よりいっそう研究が進み、それを利用したがんのトランスレーショナルリサーチがますます盛んになると考えられる。がん遺伝子の概念が RNA ウイルスの研究から生まれ、今再び RNA とがんとの関係が注目されていることは、筆者としては感慨深いものがある。

引 用 文 献

- 1) F Higashino, M Aoyagi, A Takahashi, M Ishino, M Taoka, T Isobe, M Kobayashi, Y Totsuka, T Kohgo, M Shindoh : Adenovirus E4orf6 targets pp32/LANP to control the fate of ARE-containing mRNAs by perturbing the CRM1-dependent mechanism. *J Cell Biol*, 170 : 15-20, 2005.
- 2) T Kuroshima, M Aoyagi, M Yasuda, T Kitamura, JP Jehung, M Ishikawa, Y Kitagawa, Y Totsuka, M Shindoh, F Higashino : Viral mediated stabilization of AU-rich element containing mRNA contributes to cell transformation. *Oncogene*, 30 : 2912-2920, 2011.
- 3) H Hasegawa, W Kakuguchi, T Kuroshima, T Kitamura, S Tanaka, Y Kitagawa, Y Totsuka, M Shindoh, F Higashino : HuR is exported to the cytoplasm in oral cancer cells via the different manner from normal cells. *Br J Cancer*, 100 : 1943-1948, 2009.
- 4) W Kakuguchi, T Kitamura, T Kuroshima, M Ishikawa, Y Kitagawa, Y Totsuka, M Shindoh, F Higashino : HuR knockdown changes the oncogenic potential of oral cancer cells. *Mol Cancer Res*, 8 : 520-528, 2010.