

平成 28 年 12 月 6 日

“長鎖非翻訳 RNA” をターゲットとした悪性脳腫瘍に対する 新たな治療法に関する研究発表について

< 発表者 >

名古屋市立大学大学院医学研究科

遺伝子制御学分野 教授 近藤 豊
川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター
センター長 片岡 一則

東京大学大学院工学系研究科

マテリアル工学専攻 准教授 宮田完二郎
名古屋大学大学院医学研究科脳神経外科 准教授 夏目 敦至
国立がん研究センター研究所がんゲノミクス研究分野 分野長 柴田 龍弘
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

名古屋市立大学大学院医学研究科遺伝子制御学分野の近藤 豊教授と勝島啓佑助教らの研究グループは、名古屋大学大学院医学系研究科 夏目敦至准教授、東京大学、ナノ医療イノベーションセンター、国立がん研究センター研究所等との共同研究により、タンパク質に翻訳されない RNA のうち“長鎖非翻訳 RNA” と呼ばれる RNA をターゲットとした治療法が、**悪性脳腫瘍に有効である可能性**を培養細胞やマウスを用いた実験から明らかにしました。

この研究成果は、英国の科学雑誌「Nature Communications」（電子版）に掲載されました（英国時間 12 月 6 日 10 時）。

※本研究は、主に、日本医療研究開発機構（AMED）「次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム(P-DIRECT)」及び「次世代がん医療創生研究事業(P-CREATE)」、科学技術振興機構（JST）「戦略的創造研究推進事業（さきがけ）」及び「センター・オブ・イノベーション(COI) プログラム」の支援によって行われたものです。

《 研究内容の詳細 》

〈研究の背景〉

がんにはさまざまなタイプのがん細胞（高い増殖力をもつ細胞、周辺の組織へ浸潤する細胞、体内の離れた部位へ転移する細胞など）が混在しています。この現象は“組織多様性”と呼ばれ、がん治療を困難にしている一因となっています。組織多様性をつくる原因のひとつとして、がん組織内に存在する“がん幹細胞”と呼ばれる細胞が考えられています。

がんは、このがん幹細胞とそこから生み出されたがん細胞からできていると考えられています。すなわち、がん幹細胞は、周りの環境に応じて自分と同じタイプの細胞を“維持させる”一方で、一部は自分自身とは異なるタイプの細胞を作り出し組織多様性を形成します。

したがって、がんを完全に治療するためには、がん幹細胞を消滅させる方法が必要になります。がん幹細胞が自分自身を維持する過程には、“エピゲノム（用語説明1）”と呼ばれるシステムによる遺伝子の ON/OFF

の調節（どの遺伝子を発現(ON)させ、どの遺伝子の発現を止めるか(OFF)という調節）が重要な役割を果たしています。エピゲノムによる ON/OFF 調節にはタンパク質に翻訳されない RNA である“長鎖非翻訳 RNA（用語説明 2）”が深く関与していることがわかってきました。

本研究では、長鎖非翻訳 RNA のひとつである TUG1 によりがん幹細胞が維持される仕組みを解明し、TUG1 をターゲットとした治療薬ががんの治療に有効である可能性を見出しました。

〈研究成果〉

脳腫瘍の一つであるグリオブラストーマ（膠芽腫）は、脳腫瘍の中で最も高頻度に発生するきわめて悪性度の高い腫瘍です。現在、この腫瘍に対する有効な治療法はなく、新しい治療法の開発が求められています。

本研究では、ヒト脳腫瘍からがん幹細胞を作製し、がん幹細胞の維持にかかわる長鎖非翻訳 RNA の役割について詳細に解析しました。その結果、長鎖非翻訳 RNA のひとつである TUG1 によりがん幹細胞が維持されていることを世界で初めて明らかにしました。

次に、“抗 TUG1 として働く薬剤（TUG1 の機能を効率的に抑えることができる薬剤）”を作製し、がん幹細胞を移植したマウスを用いて、がん治療薬としての有効性について解析を行いました。有効ながん治療薬を開発するためには、薬剤をがん部だけに送り届ける必要があります。そこで本研究では、ナノ医療イノベーションセンター片岡一則センター長、東京大学宮田完二郎准教授の協力のもと、薬剤をがん部だけに届けることができる“運び屋”と抗 TUG1 として働く薬剤を組み合わせた治療薬（TUG1-DDS）を作製しました。この TUG1-DDS を用いることにより、抗 TUG1 として働く薬剤をがん部だけに送達することができました。さらに TUG1-DDS による治療が有効な抗腫瘍効果を示すことを確認しました（下図）。

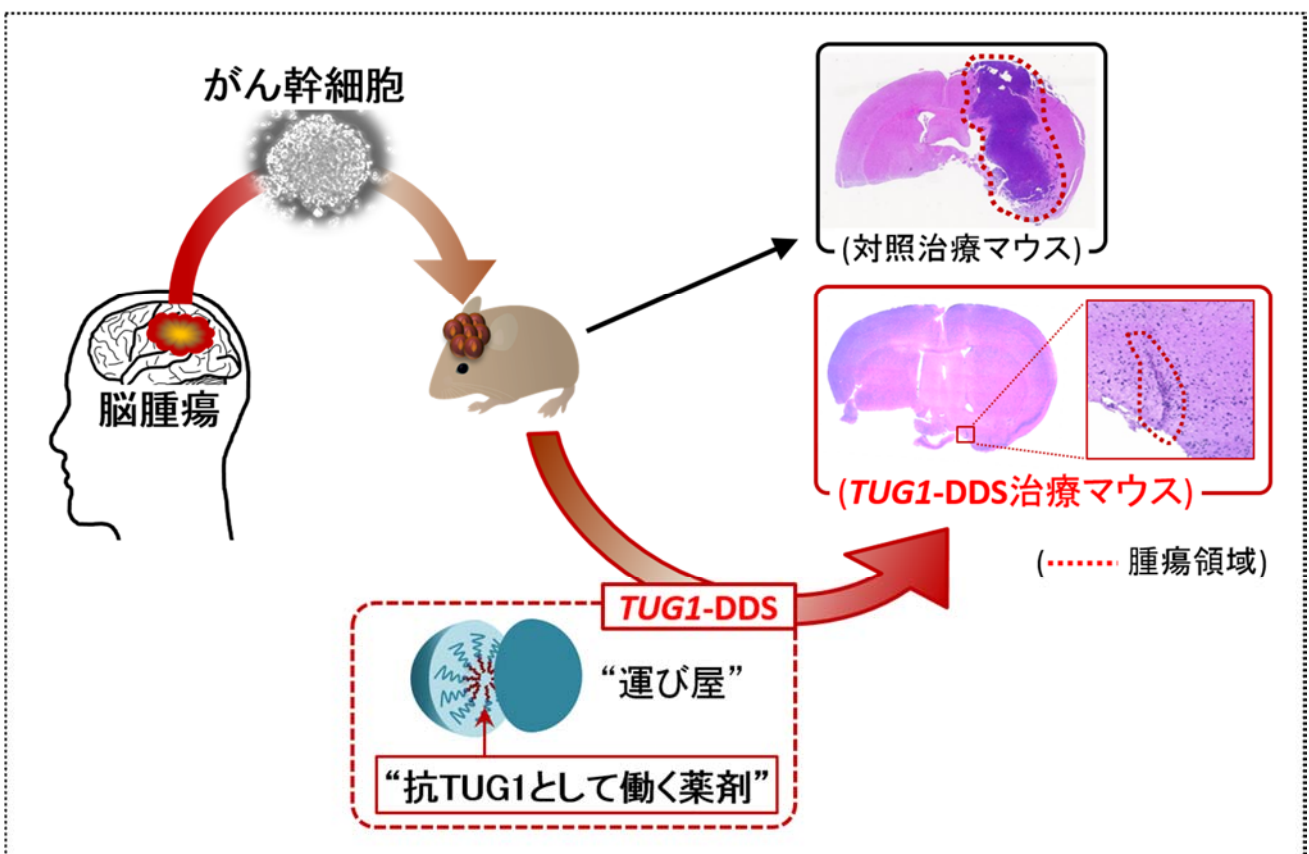


図: TUG1-DDS に対する抗腫瘍効果の解析

〈今後の展開と医療への応用の可能性〉

今後、さらに本治療法について副作用等を含めた解析を進め、安全性に関する試験を行い、TUG1-DDSの実用化を目指します。

本研究において開発した TUG1-DDS は膠芽腫に対する有望な治療薬になることが期待されます。

用語説明

1. エピゲノム

エピゲノムとは、DNAの塩基配列を変えずに、DNA上のどの遺伝子を発現させるかを制御する仕組み全体のことです。これまでの研究から、ほぼすべてのがん細胞はエピゲノムの異常を有しており、エピゲノム異常が発がんやがんの悪性化に重要な役割をもつことが考えられています。

2. 長鎖非翻訳 RNA

一般にタンパク質は、RNAの情報をもとにして作られています。この現象をRNAの翻訳と言います。しかしRNAの中にはタンパク質に翻訳されない“非翻訳 RNA”が存在します。良く調べてみると、実はヒトのDNAから転写されるRNAのほとんどは非翻訳 RNA であることがわかりました。こうした非翻訳 RNA はタンパク質に翻訳されないため、以前は役立たない“ジャンク (がらくた) RNA”と考えられていました。最近の研究から非翻訳 RNA は様々な機能を持つ可能性が明らかになっています。非翻訳 RNA の中で全長が200塩基以上のものが長鎖非翻訳 RNA です。これまでに一部の長鎖非翻訳 RNA はエピゲノムによる遺伝子の調節に関与していることがわかっています。

《 掲載される論文の詳細 》

掲載誌 : Nature Communications, doi: 10.1038/NCOMMS13616

題名 : Targeting the Notch-Regulated Non-coding RNA, TUG1, as an Effective Treatment in Glioma.

著者 : 勝島啓佑 (名古屋市立大学)、夏目敦至 (名古屋大学)、大岡史治 (名古屋大学)、新城恵子 (名古屋市立大学)、畑中彬良 (名古屋市立大学)、市村典久 (名古屋大学)、佐藤慎哉 (名古屋市立大学)、高橋 智 (名古屋市立大学)、木村 宏 (東京工業大学)、十時 泰 (国立がん研究センター)、柴田龍弘 (国立がん研究センター、東京大学)、内藤 瑞 (東京大学)、キム ヒョンジン (東京大学)、宮田完二郎 (東京大学)、片岡一則 (東京大学、ナノ医療イノベーションセンター)、近藤 豊 (名古屋市立大学)

English ver. :

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/_material/_nu_medical_en/_res/ResearchTopics/2016/tug1_20161206en.pdf