

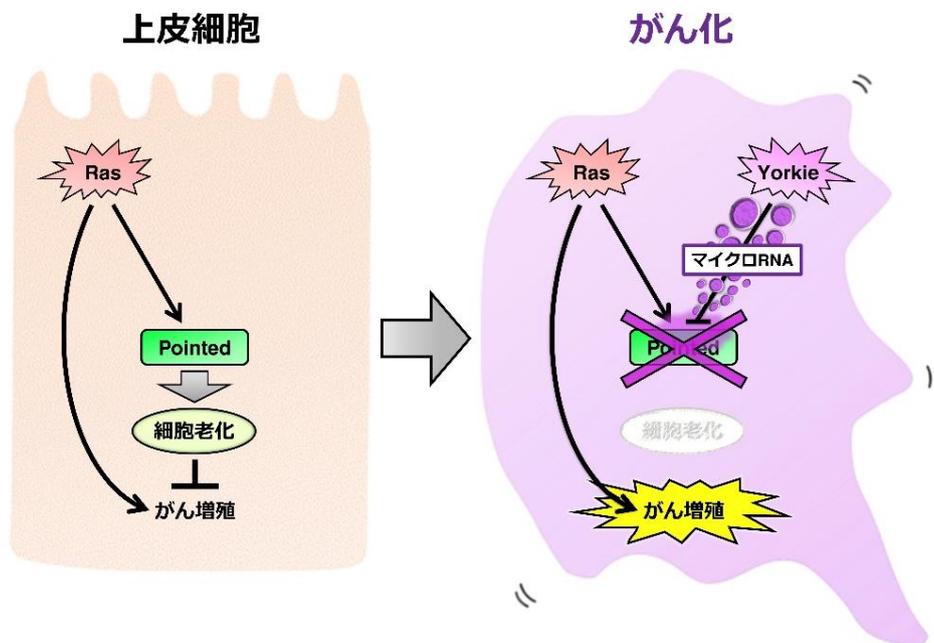
細胞の老化が阻害されてがんが発生する仕組みをハエで解明 ～マイクロ RNA が細胞老化遺伝子を破壊してがん化を促進～

概要

がんは「がん遺伝子」の活性が高まることで引き起こされますが、それだけではがんは生じません。なぜなら、がん遺伝子が活性化すると細胞の増殖が促されるとともに「細胞老化₁」と呼ばれる現象が起こり、細胞の増殖を止めようとする働きが生まれるからです。つまり、細胞老化はがんの発生を防ぐバリアとして働いており、この機能がなくなるとがんの発生が促されます。しかし、がんが発生する際にどのようなメカニズムで細胞老化の機能が抑制されるのかはよくわかっていませんでした。

今回、京都大学大学院生命科学研究科 井垣達史 教授、井藤喬夫 研究員の研究グループは、ショウジョウバエを用いてがんの発生メカニズムを解析する中で、ある特定の「マイクロ RNA₂」が細胞老化を阻害し、がん化を促すことを発見しました。ヒトの多くのがんで活性化しているがん遺伝子「Ras₃」は、細胞老化を引き起こすことが知られています。ショウジョウバエの複眼で Ras を活性化してもがん増殖は起こりませんが、がん促進タンパク質「Yorkie₄」（ヒトでは YAP）を同時に活性化させると激しいがん増殖が起こることがわかりました。そのメカニズムとして、Yorkie がマイクロ RNA の発現を導き、これが細胞老化を引き起こすために必要な「Pointed₅」（ヒトでは ETS）と呼ばれる遺伝子を破壊することで細胞老化が起こらなくなり、がん化が促進されることがわかりました。今回明らかになった細胞老化の制御メカニズムを標的として、新たながん治療法を開発できる可能性があります。

本研究成果は、2021年6月1日（日本時間：6月2日）に米科学誌「Science Signaling」のオンライン版に掲載されました。



1. 背景

細胞老化とは、細胞の細胞周期が不可逆的に停止して、細胞増殖が起こらなくなる現象です。細胞老化は様々な細胞内ストレスによって誘導されますが、その1つが「がん遺伝子の活性化」です。一見矛盾しているようですが、がん遺伝子の活性化は細胞の増殖を促す一方で、細胞老化を引き起こしてがんの発生を防いでいます。これは、多細胞生物が進化の過程で細胞増殖の仕組みを複雑化するのにもなって、個体のがん化を防ぐために獲得した防御メカニズムである可能性が考えられます。多くのがんの発生にはがん遺伝子の活性化が関わっていることから、がんが発生するにはその過程で細胞老化が阻害されると考えられます。しかし、がん遺伝子を活性化した細胞がどのようにして細胞老化を免れてがん化していくのか、そのメカニズムはあまりわかっていませんでした。

マイクロ RNA とは、タンパク質を作りださない短鎖 (20-25 塩基) の RNA (ノンコーディング RNA) です。マイクロ RNA は、自身と同じ配列をもつ遺伝子のメッセンジャー RNA (mRNA) に結合し、その mRNA を分解したりタンパク質への翻訳を阻害したりすることでその遺伝子の発現を抑制します。ヒトの様々ながんでマイクロ RNA の発現量が異常になっていることが報告されていることから、がんの発生にマイクロ RNA が深く関わっている可能性が考えられています。しかし、マイクロ RNA がどのようにがんの制御に関わっているのか、そのメカニズムについてはあまりわかっていません。

今回、ある特定のマイクロ RNA が細胞老化を阻害することでがん化を促進することを見だし、そのメカニズムの詳細を明らかにすることに成功しました。

2. 研究手法・成果

本研究では、ショウジョウバエをモデル生物として用い、腫瘍の増殖を促進する遺伝子変異を探索しました。具体的には、まずハエの複眼の上皮組織でがん遺伝子 Ras を活性化させ、小さな腫瘍を誘導します。この腫瘍内で様々な遺伝子の一つ一つ欠損させ、腫瘍の増殖が強く促進されるものを探索しました。その結果、Pointed と呼ばれる転写活性化因子 (ヒトでは ETS と呼ばれる) を作りだす遺伝子の発現を腫瘍内で抑制すると、腫瘍の増殖が著しく亢進することがわかりました。さらに解析を進めた結果、Pointed は Ras の活性化によりその発現が誘導され、細胞老化を引き起こす働きをもつことがわかりました。つまり、Ras を活性化した腫瘍内で Pointed の発現が抑制されると細胞老化が起こらなくなり、腫瘍増殖が強く亢進することがわかりました。

次に、ショウジョウバエの発がんモデルを用いて、発がん過程での Pointed の働きを解析しました。がん化の原因の1つとして、上皮細胞の頂端-基底極性 (細胞極性) の崩壊が知られています。ショウジョウバエの複眼で Ras を活性化し、同時に細胞極性を破壊すると、激しく増殖して浸潤・転移する悪性腫瘍 (がん) が形成されることが知られています。興味深いことに、この悪性腫瘍では Pointed の発現が抑制され、細胞老化が阻害されていることがわかりました。そのメカニズムを解析した結果、極性を失った Ras 活性化細胞では転写共役因子 Yorkie (ヒトでは YAP と呼ばれる) が活性化しており、Yorkie の活性化が FoxO と呼ばれる転写因子の発現量を増加させることがわかりました。この FoxO が *miR-9c* および *miR-79* と呼ばれる2種類のマイクロ RNA の発現を誘導し、これらのマイクロ RNA が Pointed の mRNA を破壊することで Pointed の発現が抑制され、細胞老化が起こらなくなることがわかりました (図)。

3. 波及効果、今後の予定

今回明らかになった細胞老化の阻害メカニズムに関わる因子群は哺乳類においても保存されているため、ヒトのがんでも同様のメカニズムが機能している可能性が考えられます。また、ヒトの様々ながんで Ras の活性

化、細胞極性の崩壊、YAP の活性化、そして *miR-9* (*miR-9c* に相当するマイクロ RNA) の高発現が見られることが報告されています。これらのことから、今回の研究成果が新たながん治療法の開発に貢献することが期待されます。また、細胞老化は個体の老化や寿命にも密接に関わっている現象のため、今回見いだしたメカニズムが抗老化に関わる医学分野へ応用されることも期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、AMED「老化メカニズムの解明・制御プロジェクト」の支援のもとで行われました。

<研究者のコメント>

(京都大学大学院生命科学研究科システム機能学分野・研究員：井藤 喬夫)

この研究をはじめの前は、ショウジョウバエにおける細胞老化研究はスタートしたばかりという状況でしたが、Pointed という細胞老化誘導を担う遺伝子を明らかにできたことで、ハエにおける細胞老化の理解を大きく前進させることができました。さらに本研究成果は、ハエの枠を大きく飛び超えて、哺乳類、そしてヒトの細胞老化研究にも大きな影響を与えるものになると思っています。今後は、細胞老化についての理解をさらに深めていくことによって、がんや個体老化の治療に応用できるような、細胞の老化を自由にコントロールできる方法を確立したいと思います。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Yorkie drives Ras-induced tumor progression by microRNA-mediated inhibition of cellular senescence (Yorkie の活性化は microRNA を介した細胞老化の抑制により Ras 活性化腫瘍の悪性を引き起こす)

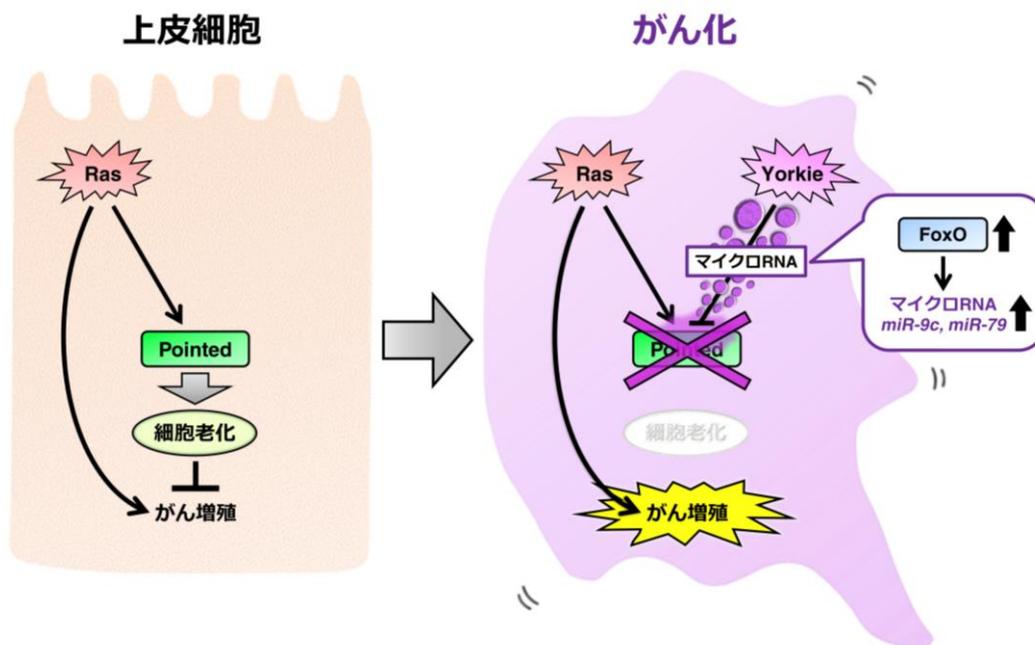
著者：Takao Ito and Tatsushi Igaki

掲載誌：Science Signaling DOI：10.1126/scisignal.aaz3578

<用語解説>

1. **細胞老化**：細胞が不可逆的に細胞分裂を停止する現象。ショウジョウバエから哺乳類まで進化的に保存されている。様々な細胞内ストレスによって引き起こされる。
2. **マイクロ RNA**：短鎖のノンコーディング RNA。標的配列を介して標的遺伝子の mRNA を分解する。
3. **Ras**：ヒトのがんの約 30%において活性化しているがん遺伝子。すい臓がんではその約 90%で活性化している。
4. **Yorkie**：転写共役因子。細胞増殖の促進と細胞死の抑制によって細胞の異常増殖をもたらす。
5. **Pointed**：進化的に保存された ETS ファミリーに属する転写活性化因子。Pointed のヒトホモログである ETS1 と ETS2 は、CDK 阻害因子 p16 の発現誘導を介して細胞老化制御に関与することが報告されている。

< 参考図表 >



Ras 活性化腫瘍がマイクロ RNA によって細胞老化を克服するメカニズム

Ras 活性化単独では良性腫瘍が形成される。これは、Ras 活性化によって細胞の増殖促進シグナルが誘導されるのと同時に、細胞老化誘導のマスター制御遺伝子 Pointed/ETS を介して細胞老化が誘導されるからである。Ras シグナルは転写因子 FoxO の発現を抑制することによって Pointed の発現量を増加させ、細胞老化を誘導する。しかし、Ras 活性化腫瘍において細胞極性が崩壊した場合、腫瘍内では、活性化した Yorkie/YAP によって FoxO の発現量が増加する。その結果、FoxO は 2 種類のマイクロ RNA (*miR-9c* と *miR-79*) を発現誘導し、これらのマイクロ RNA が *pointed* mRNA を破壊することで細胞老化が阻害され、がん増殖が引き起こされる。