

スーパーコンピュータ「京」から迫る肺がんの分子機構  
—肺がんの増殖に関わる新規長鎖ノンコーディング RNA の発見—

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総長らの研究グループは、名古屋大学（島村徹平教授）、東京大学医科学研究所（宮野悟教授）らとの共同研究により、肺がん細胞の増殖に極めて重要な、タンパク質に翻訳されない RNA（ノンコーディング RNA）を発見しました。

肺がん細胞の生存や増殖には、キナーゼ 1)や転写因子などのタンパク質による制御が重要と考えられています。一方、ヒトゲノムには数万種類もの比較的長い長鎖ノンコーディング RNA が存在することが分かってきたものの、その機能の詳細はほとんど未解明なままです。肺がんで MYC の異常が報じられてから 30 数年経ちますが、この度の研究チームの発見は、スーパーコンピュータ「京」を用いて肺がんの腫瘍組織における遺伝子の発現情報を解析し、代表的ながん遺伝子の MYC の発現制御を通じて肺がん細胞の増殖を維持する長鎖ノンコーディング RNA（MYMLR と命名）を発見したものです（図）。



図スーパーコンピュータ「京」による MYMLR の発見

MYMLR を抑制することによって、MYC の発現を著しく低下させて肺がん細胞の増殖を抑制できます。したがって、本研究の成果は、代表的な難治がんの肺がんにも有効な、MYMLR を標的とした新た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、2019年7月30日付で、欧州分子生物学機構(EMBO)の機関誌「The EMBO Journal」に、オンライン速報版が掲載された。

研究の背景

肺がんは、我が国におけるがん死亡原因の第1位であり、一部の肺がん患者には変異型の上皮成長因子受容体 EGFR に対する分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬などの新しい治療の有効性が示されていますが、依然として年間に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タンパク質に翻訳されずに RNA のままで機能する長鎖ノンコーディング RNA が発現しており、タンパク質と長鎖ノンコーディング RNA の間には、複雑な制御関係が存在することが最近分かってきました。この長鎖ノンコーディング RNA による制御機構の破綻が、細胞のがん化に密接に関わる可能性が示唆されており、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 の発見が求められていました。

### 研究内容と成果

研究チームは、代表的ながん遺伝子であり、肺がん細胞の増殖に必須な転写因子である MYC に着目し、MYC を制御する長鎖ノンコーディング RNA を探索しました。スーパーコンピュータ「京」を用いて肺がん患者の腫瘍組織における遺伝子の発現情報を解析し、MYC を制御する新規長鎖ノンコーディング RNA “MYMLR” を発見しました。肺がん細胞株を用いて MYMLR の機能について調べたところ、MYMLR は MYC の発現維持に必要であり、肺がん細胞の増殖において重要な働きを持つことがわかりました。この MYMLR による MYC の制御機構を詳細に解明するために、MYMLR と協調して働くタンパク質を探索し、MYMLR と結合するタンパク質として PCBP2 を同定しました。さらに MYMLR は PCBP2 と結合して MYC 遺伝子近傍のゲノム DNA を湾曲させ、遺伝子の発現制御を担うエンハンサーをプロモーターに近接させることにより MYC の転写を制御していることを解明しました。

### 今後の展望

細胞の増殖制御は、キナーゼや転写因子によって適切に制御されており、その破綻が細胞のがん化に繋がると考えられています。一方で、ゲノム上に数万種類が存在すると考えられてきながらも、長鎖ノンコーディング RNA の機能はほとんど未解明でした。今回、長鎖ノンコーディング RNA の一つである MYMLR の肺がん細胞の増殖における重要性とその機能の詳細が明らかとなったことによって、MYMLR を標的とする革新的な治療法の開発が進むものと期待されます。また、スーパーコンピュータを駆使したシステム生物学的手法<sup>6)</sup>による探索を通じて、長鎖ノンコーディング RNA とタンパク質の制御関係に迫れることを示した本研究は、数万種類もの長鎖ノンコーディング RNA の機能の解明に道を拓きました。

(日文新聞发布全文 [https://www.amed.go.jp/news/release\\_20190730-02.html](https://www.amed.go.jp/news/release_20190730-02.html) )

文：JST 客观日本编辑部翻译整理