

受賞者

鈴木 健之

金沢大学がん研究所機能ゲノミクス研究分野

研究テーマ

ウイルス挿入変異を利用した新しいがん分子標的の探索

1. はじめに

がんの発症・悪性化の分子機構を理解し、がんを克服するためには、原因となる遺伝子の同定とその機能解析が重要となる。レトロウイルス挿入変異によって白血病・リンパ腫を発症する発がんモデルマウスを用いて、挿入変異の標的となるがん関連遺伝子を網羅的に同定し、その機能や相互作用の解析を通して、新しいがん分子標的の開発を目標とする。

2. 方法

従来のウイルス挿入変異法では、主にごん遺伝子が同定され、がん抑制遺伝子がほとんど同定されないという問題点があった。これを克服するために、分裂組換えやLOHを頻発するBlm遺伝子変異マウス（ブルーム症候群モデルマウス）を利用して、ウイルス挿入変異を行い、両アレルへの変異導入効率を高めて、がん抑制遺伝子を効率的に単離する独自の実験系を確立した。この実験系と従来法を併用して、がん関連遺伝子を同定し、重要な標的遺伝子について、機能解析を行った。

3. 結果

1) 白血病原因遺伝子Meis1の機能解析

血液腫瘍の原因遺伝子は、正常な血液・血管の機能に極めて重要な役割をもつことが多い。私たちは、血液・血管の発生の研究に適したゼブラフィッシュを用いて、挿入変異で同定した白血病原因遺伝子Meis1が、血管網の形成や血管内皮細胞、特に動脈の分化に重要であることを見いだした。また、その作用メカニズムとして、Meis1が血管内皮細胞増殖因子VEGFの受容体Flk1の発現を介して、VEGFシグナルを制御していることを明らかにした。

2) タンパク質のメチル化制御と発がんの関係性

ウイルス挿入変異の大規模な解析の結果、高頻度に同定される標的として、タンパク質、特にヒストンのメチル化を制御する酵素群（メチル化酵素17種と脱メチル化酵素11種）を同定した。これらの酵素のヒトのがんにおける発現解析を行い、既にいくつかの酵素について発現異常を検出した。また、ヒストンばかりでなく、p53やNFkBなどの転写制御因子に直接影響を与える酵素が複数存在することがわかった。すなわち、リン酸化やユビキチン化などの翻訳後修飾と同様、タンパク質の機能調節におけるメチル化の重要性が明らかになった。さらに実験の過程で、ある特定の病原性ウイルスの増殖を阻害する可能性のある酵素を見いだした。宿主の免疫から逃れるウイルスの特性との関連や、ウイルス感染症治療の標的としての可能性を現在検討している。

3) micro RNAとがん遺伝子との相互作用

もうひとつの重要な標的として、micro RNA遺伝子を多数（マウスmicro RNA遺伝子の約20%）同定した。重複感染というウイルス挿入変異の特性を生かして、候補遺伝子の中から、Rasシグナル伝達

経路と協調して発がんに関わることを示唆されるmicro RNA遺伝子を発見した。そして、このmicro RNAが、Rasがん遺伝子によって誘導される細胞のセネセンスを回避する効果をもつことを示した。

4. 考察

ヒトのがんでは、ヒストンのアセチル化酵素の変異や脱アセチル化酵素の発現異常が観察され、脱アセチル化酵素の阻害剤が既に抗がん剤として開発されている。これに対し、ヒストンのメチル化と発がんの関係は、解析がまだ十分進んでおらず、がんの新しい分子標的の候補として、タンパク質のメチル化を制御する酵素群は大変注目される。また、micro RNA 以外の non-coding RNAも新しい標的として相当数同定しており、ゲノム上に多数存在する non-coding RNAの機能を明らかにするためのツールとして、ウイルス挿入変異の有用性が今後期待される。

5. 発表論文

Ken-ichi Minehata, Atsuo Kawahara and Takeshi Suzuki. Meis1 regulates the development of endothelial cells in zebrafish. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, **374**, 647-52, 2008