



ARE-mRNA の安定化による細胞がん化を証明

研究成果のポイント

- ・ AU-rich element (ARE) を持つ mRNA が安定化されることにより、細胞ががん化することを証明。
- ・ この細胞がん化機構は以前から知られているものとは異なる新しいメカニズムである。

研究成果の概要

がんは遺伝子の病気であり、遺伝子に何らかの変化（突然変異、増幅、メチル化、ウイルス・細菌などの感染に起因する変化、etc.）が起こり、その変化が蓄積することにより、細胞ががん化するというのが一般的に受け入れられている発がん機構です。我々は、ある特定の mRNA が安定化されることにより、遺伝子に変化が起こらなくても細胞をがん化できることを見出し、従来とは異なる発がん機構を証明しました。

本研究は、北海道大学大学院歯学研究科の東野史裕准教授が中心となり実施され、研究成果は、Oncogene の advance online publication で 2 月 14 日（英国時間）に公表されました。

論文発表の概要

研究論文名：Viral-mediated stabilization of AU-rich element containing mRNA contributes to cell transformation（ウイルスによる ARE-mRNA の安定化を介した細胞のがん化）

著者：氏名（所属）黒嶋雄志，青柳麻里子，安田元昭，北村哲也，鄭パトリック朱蒙，石川誠，北川善政，戸塚靖則，進藤正信，東野史裕（北海道大学大学院歯学研究科）

公表雑誌：Oncogene (<http://www.nature.com/onc/index.html>)

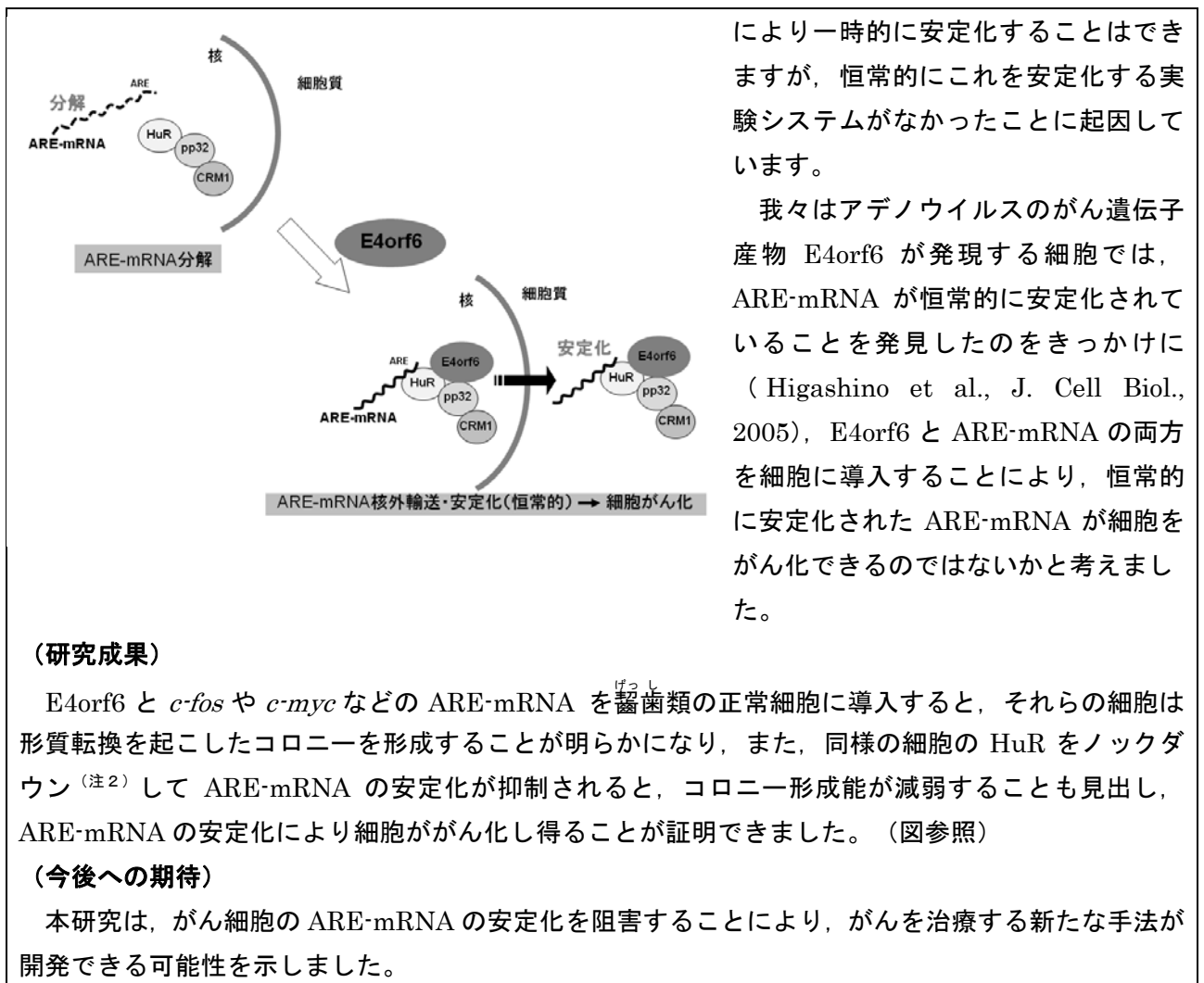
公表日：日本時間（現地時間）2011年2月15日（英国時間2011年2月14日）

advance online publication に公表

研究成果の概要

（背景）

細胞の増殖に関わる遺伝子の mRNA には、AU-rich element (ARE) ^(注1) と呼ばれる領域が存在することが多く、ARE はその mRNA の分解や安定化に関わります。安定化される時は ARE に HuR という RNA 結合タンパクが結合し、ARE-mRNA は HuR と結合しながら核外輸送され安定化されます（図参照）。これまで調べられたほとんど全てのがんでは ARE-mRNA が安定化されており、細胞がん化との関連が指摘されていました。しかし、安定化された ARE-mRNA が実際に細胞をがん化する能力があるかどうかは証明されていませんでした。これは、ARE-mRNA を熱ショックなどの刺激



により一時的に安定化することはできませんが、恒常的にこれを安定化する実験システムがなかったことに起因しています。

我々はアデノウイルスのがん遺伝子産物 E4orf6 が発現する細胞では、ARE-mRNA が恒常的に安定化されていることを発見したのをきっかけに (Higashino et al., J. Cell Biol., 2005), E4orf6 と ARE-mRNA の両方を細胞に導入することにより、恒常的に安定化された ARE-mRNA が細胞をがん化できるのではないかと考えました。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院歯学研究科・准教授 東野史裕 (ひがしの ふみひろ)
 TEL: 011-706-4237 FAX: 011-706-4239 E-mail: fhigashi@den.hokudai.ac.jp
 ホームページ: <http://www.den.hokudai.ac.jp/pathol/pathol.html>

(注1) AU-rich element (ARE)

mRNA の主に 3' 非翻訳領域に存在する、アデニン (A) とウラシル (U) に富んだ領域で、それを持つ mRNA の分解に関わる配列。ARE-mRNA は普段は合成されてすぐに分解されるが、熱ショックなどの刺激が細胞に加わると HuR タンパクが ARE に結合し一時的にその mRNA は安定化される (図参照)。がん遺伝子やサイトカインなど、細胞の増殖に関わる遺伝子から転写される mRNA に多く存在する。

(注2) ノックダウン

特定の遺伝子から転写される mRNA 量を減少させる操作。siRNA や microRNA など、標的の mRNA と相補的な塩基配列を持つ RNA を細胞に導入して、その mRNA を分解する手法。