

[PRESS RELEASE]

2013年4月26日
東京大学医学部附属病院

再燃前立腺がんの新たな治療標的を発見

—アンドロゲン応答性の新規長鎖非コード RNA が前立腺がんの増殖を担う—

前立腺がんは最も発症頻度の高いがんのひとつで、その発症者、死亡者の急激な増加は、超高齢社会を迎えた日本においても大きな社会問題となっています。前立腺がんの発生と進展においては、男性ホルモンであるアンドロゲンの作用が鍵を握っており、アンドロゲンの作用を抑制するホルモン療法が広く普及しています。しかし、ホルモン療法に対する耐性ができてしまい治療効果が出なくなって再燃することが多く、問題になっています。この場合のホルモンの作用メカニズムの詳細については、これまで明らかになっていませんでした。今回、東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター抗加齢医学講座の井上聡特任教授、老年病科の高山賢一特任臨床医らは、文部科学省の革新的細胞解析研究プログラム（セルイノベーション）と次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムの支援を得て、次世代シーケンサーを活用し、新規の長鎖非コード RNA 分子（遺伝子ではないゲノム領域から作られるタンパク質の情報を有さない RNA）である *CTBP1-AS* がアンドロゲンの刺激を受けてがん遺伝子のように働くことを世界に先駆けて発見しました。さらに、*CTBP1-AS* は前立腺がんの増殖、進展に大きな役割を果たしていること、ならびにそのエピゲノム作用を介する分子メカニズムを解明しました。特に、ホルモン療法が奏功しない難治性前立腺がんの新たな治療の標的となりうることを明らかにしました。

この研究成果は日本時間5月3日午後11時に欧州科学雑誌(The EMBO Journal)に発表します。

【発表者】

高山 賢一（東京大学医学部附属病院 老年病科 特任臨床医）

井上 聡（東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 抗加齢医学講座 特任教授）

【研究の背景】

悪性腫瘍の治療、管理は、超高齢社会において高齢者の健康を保つ上で大きな問題の一つと考えられています。高齢男性において特に発症頻度が高いがんの一つに前立腺がんがあり、日本では肺がん、胃がんに次いで男性で3番目に多いがんとなっています。しかもその発生者、死亡者は急激に増加傾向にあり、2020年には肺がんについて多い男性のがんとなることが推測されています。また、米国では既に男性のがんの第一位を占めています。さらに前立腺がんの発症は他のがん以上に加齢とともに増加するため、今後の高齢社会における男性の健康管理上大きな問題となることが予想されています。

前立腺がんは男性ホルモンであるアンドロゲンの刺激を受けて増殖、進展することが知られています。前立腺がんに対してはアンドロゲンの作用を抑制する薬剤（抗アンドロゲン剤）が治療として選択されており、実際に効果的です。しかしながら、現在の抗アンドロゲン剤等を用いたホルモン療法では、いずれがんが再燃し治療抵抗性に進行することが治療上の問題となっています。（「再燃」とは、ホルモン療法を続けているにもかかわらず治療効果がなくなり、前立腺がんが再び勢いを盛り返してしまうことをいいます。）そのため、臨床の現場でも治療抵抗性に進展したがんに対して新たな治療戦略を見出すことが求められてきました。

一方、ヒトゲノム（用語解説1）プロジェクトによって、ヒトの全ゲノム配列が解読されたことにより、ヒトゲノム中には約20,000個のタンパク質を作成するための遺伝情報が遺伝子として記録されていることが明らかとなりました。これらの遺伝子は、スイッチがONとなることでDNA配列を鋳型としたメッセンジャーRNA（mRNA）を産生します。mRNAが伝令役となり細胞核から排出され、タンパク質を産生する細胞内の器官へ移動します。そしてこのmRNAの配列をもとにタンパク質が合成されます。しかし、理化学研究所を中心とした次世代シーケンサー（用語解説2）を使った近年の大規模なヒトゲノム研究により、ヒトや哺乳類のゲノムでは、遺伝子ではない領域からタンパク質の情報を有さないRNA分子が大量に作成されていることが明らかとなり、生物学的にも医学的にも注目を集めています。これらのRNA分子は長鎖非コードRNAと呼ばれ、機能の詳細はまだ明らかではありませんが、これまでタンパク質のみでは説明できなかった生命現象や病気の原因の謎を解くカギになるのではないかと期待されています。

【研究の内容】

これまで、東京大学医学部附属病院22世紀医療センター抗加齢医学講座（井上聡特任教授）では、高山賢一特任臨床医（老年病科）を中心として、ヒトゲノム配列の解読以降、急速に発達してきたゲノム医学研究手法、特に次世代シーケンサーを用いて、がん細胞のゲノム中へのアンドロゲンの作用をヒト全ゲノムレベルで解析し、前立腺がん発症のメカニズムの一端を明らかにしてきました（*Cancer Res* 2009, *Oncogene* 2011）。今回、井上聡、高山賢一らは、文部科学省の革新的細胞解析研究プログラム（セルイノベーション）と次

世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムの支援を得て、堀江公仁子博士（埼玉医科大学ゲノム医学研究センター）、林崎良英博士（理化学研究所）、鈴木貴博士（東北大学）、本間之夫博士（東京大学医学部附属病院泌尿器科）、油谷浩幸博士（東京大学先端科学技術研究センター）らと共同研究を行い、ヒト全ゲノムレベルで解析したアンドロゲンの標的の中で新規の長鎖非コード RNA 分子 *CTBP1-AS*（用語解説 3）が、前立腺がんの増殖、進展を促進する機能を有することを見出しました。性ホルモンにより直接制御される長鎖非コード RNA がホルモン依存性がんの増殖を担っているという新しい機能の報告として、世界で初めてのものです。

CTBP1-AS の発現を抑制するとアンドロゲンによる作用が弱まることを示し、アンドロゲン受容体の活性化に重要な役割を担うことを示しました。さらにマウスに移植した治療抵抗性前立腺がんのモデル細胞から発生した腫瘍に対して *CTBP1-AS* を抑制する物質（RNA 干渉を利用した siRNA（用語解説 4））を注射することで腫瘍の増殖が顕著に抑制できることを示しました。*CTBP1-AS* はアンドロゲンの作用の活性化以外にもヒトゲノム全体に広く作用しており、がん増殖のブレーキ役となる因子を減弱させることで腫瘍増殖を促進しているメカニズムも示しました。これらの *CTBP1-AS* の作用として、PSF (RNA と結合しエピゲノム（用語解説 5）作用を有するタンパク質) が *CTBP1-AS* と結合し、協調的に働く分子メカニズムを解明しました（参考資料参照）。また、実際の患者の手術標本を用いた解析において、前立腺がん組織や転移した組織の *CTBP1-AS* の発現が増加しており、治療の標的となりうることを示しました。

これらの結果より、アンドロゲンを介して長鎖非コード RNA 分子から前立腺がんの増殖、進展に至る経路を世界に先駆けて明らかにしました。治療抵抗性に陥ったがんにおいてはアンドロゲンの作用は増幅されていることが知られており、*CTBP1-AS* はアンドロゲンの作用に大きな影響を持っていること、アンドロゲンの刺激を受けてがんの増殖を担っているという今回の結果もあわせると、この新規の RNA 分子は新たながん治療標的として有用であることが期待できます。また、このような長い非コード RNA 分子の生体内での機能を明らかとした研究報告は世界的にも珍しく、初めてホルモン依存性がんに関与するメカニズムを示したことは、ヒトの各種の病気における長鎖非コード RNA の役割や性ホルモンの基礎的な作用メカニズムを探る学術的な意味でも貴重な報告となることが予想されます。

【用語解説】

- 1) ヒトゲノム：ヒト (*Homo sapiens*) のゲノム、すなわち、遺伝情報の 1 セットである。遺伝情報は主に細胞核内に存在する核ゲノム配列に記録されている。ゲノム配列は 4 種類のデオキシリボ核酸 (DNA) と呼ばれる塩基が約 31 億個連なって形成され、その組み合わせにより決定されている。ヒトゲノム計画により 21 世紀に入ってその配列が解読完了された。
- 2) 次世代シーケンサー：近年開発された極めて大量の DNA 配列を高速に解析可能な機器。

- 3) *CTBP1-AS*: CTBP1 (carboxyl terminal binding protein)は遺伝子の読み込み（転写）を促進する因子に結合し抑制的に機能するタンパク質である。CTBP1 の遺伝子配列に対して末端部位より逆方向に読み込まれることで形成される長鎖非コード RNA を *CTBP1-AS* (antisense) と名付けた。
- 4) siRNA: small interfering RNA の略。低分子の二本鎖 RNA であり、特定の標的遺伝子から転写されるメッセンジャーRNA の機能を抑制する RNA 干渉という現象を引き起こすエフェクターとして用いられ、核酸創薬への応用が期待されている。
- 5) エピゲノム: ヒトゲノムは均一に遺伝情報が読み込まれているわけではなく活発な領域と不活性な領域に分けられている。その調節はエピゲノムと呼ばれ遺伝情報に対して修飾が働くことで行われている。代表的なエピゲノム修飾はゲノムを支えるヒストンというタンパク質に対してアセチル化、メチル化といった化学的修飾が働くヒストン修飾である。PSF (PTB-associated splicing factor) は活発化させるヒストン修飾を抑制する作用がある因子と複合体を形成している。

【発表雑誌】

The EMBO Journal

【参照 URL】

The EMBO Journal ホームページ <http://www.nature.com/emboj/index.html>

〈本件に関するお問合せ先〉

東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 抗加齢医学講座

特任教授 井上 聡

電話：03-5800-8834（直通）

FAX：03-5800-9126

E-mail：INOUE-GER@h.u-tokyo.ac.jp

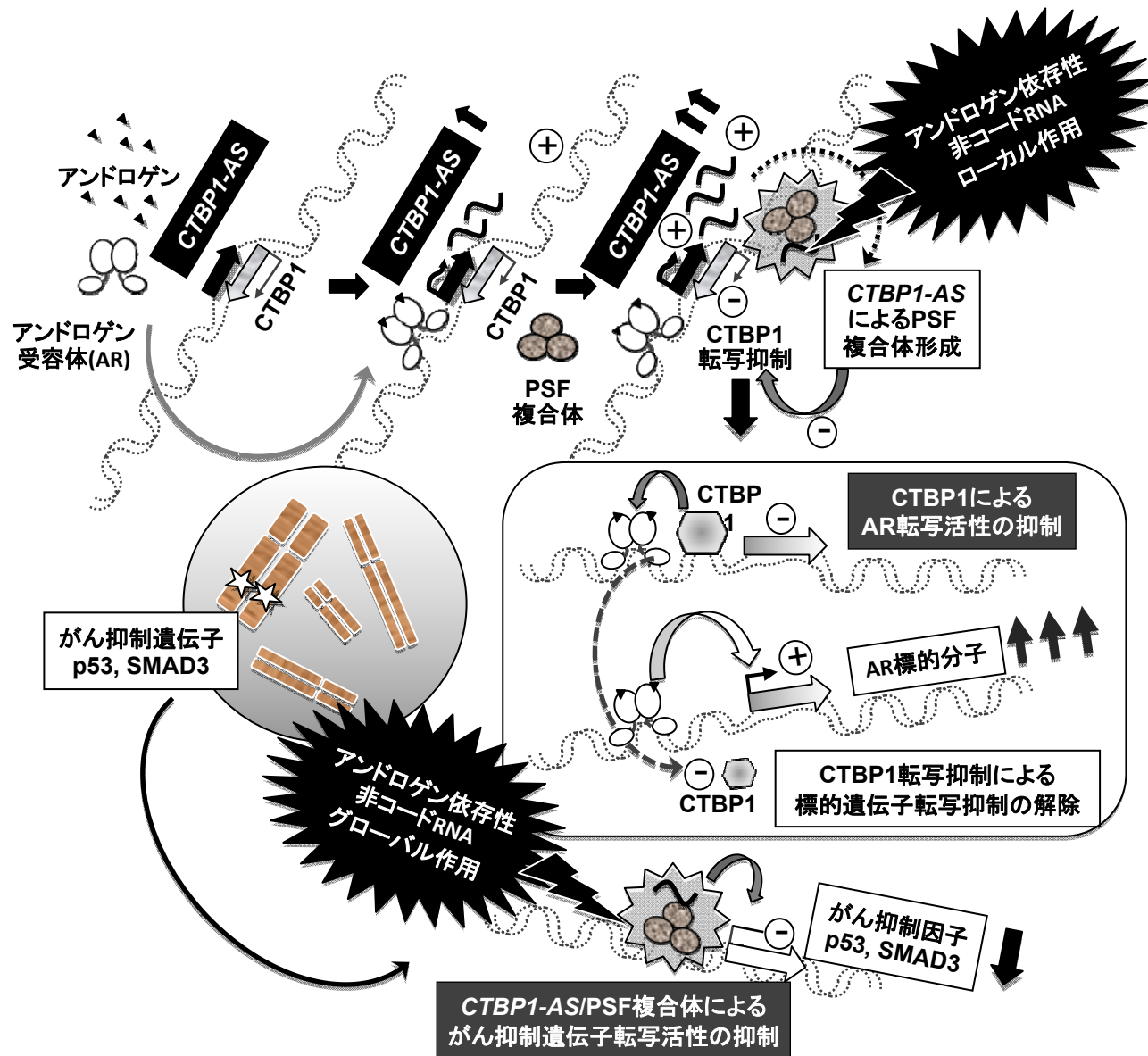
〈取材に関するお問合せ先〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：小岩井、渡部

電話：03-5800-9188（直通）

E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp



(参考) アンドロゲンの作用を担う新規長鎖非コードRNAの前立腺がんにおける分子作用メカニズムの解明

長鎖非コードRNA分子CTBP1-ASはアンドロゲンの刺激を受けて働きます。CTBP1は遺伝子の読み込み(転写)を抑制する働きをもつタンパク質です。CTBP1-ASは、転写を抑制する因子であるPSF等と複合体を形成し、1)CTBP1遺伝子の転写を抑制するローカル作用によって、アンドロゲンの刺激を受けて働く遺伝子の転写がCTBP1によって抑制されるのを抑え、2)p53やSMAD3などのがん抑制遺伝子の転写活性を抑制するグローバル作用により、前立腺がん細胞増殖をもたらします。このCTBP1-AS作用経路を抑えることによる難治性前立腺がんへの新しい治療法の開発が期待できます。