

■キーワード

がん遺伝子 yorkie/YAP RNAの二次構造 ノンコーディング領域 翻訳阻害

■研究の概要

YAPは、非小細胞性肺がんや肝がんの60%、胃がんの30%、卵巣がんの15%で発現の増加等が見られるがん遺伝子です。YAPはそのタンパク質がリン酸化されることにより不活性化されることが、数多くの研究から明らかになっていました。しかし一方で、実際のがん組織ではYAPのリン酸化部位に異常はなく、またYAPタンパク質の増加する理由も不明であったため、実際のがん組織での現象を説明することはできませんでした。本研究では、リン酸化部位が正常な野生型ykiタンパク質(YAPのショウジョウバエ相同遺伝子の産物)が劇的に増加する現象を再現することに成功し(図1)、その分子メカニズムの一端を明らかにしました(図2、3)。がん組織におけるYAPタンパク質増加の分子メカニズムの全容を解明することで、新たな創薬ターゲットの発見に繋がる可能性を秘めています。

■研究・技術のプロセス/研究事例

私たちはこれまで、本発表とは異なる『mRNAの細胞内局在の分子機構及びその生物学的役割』についてショウジョウバエを用いて研究を行ってきました。全くの基礎研究で、尚且つアカデミックの中でもかなりマイナーな分野です。マイナーであった理由は、大きく分けて2つの理由がありました。一つは、mRNAの分子的な役割です。mRNAはDNA(遺伝子)を鋳型に合成され、そのmRNAを鋳型にタンパク質が合成されます。DNAは、生命活動に必要な物質の設計図である遺伝子が書かれており、親から子へと受け継がれることでも有名な物質です。また、実際の生命活動に深く関わるのは、その遺伝子の情報を基に作られたタンパク質です。このようにmRNAは、台本(DNA)の一部のコピー(mRNA)で、役者(タンパク質)が覚えたら(合成されたら)すぐに捨てられる(分解する)という、裏方的な印象がありました。もう一つは、実験技術的な問題です。1つの細胞の中のどこにmRNAがあるのかを検出できる感度の良い実験技術、手法がありませんでした。

最新の手法の組み合わせ等で技術的な問題点をクリアし、ショウジョウバエの培養細胞において、多くのがんの原因となるYAPのショウジョウバエ相同遺伝子yki(yorkie)のmRNAの局在を解析した結果、タンパク質情報が書かれていない領域に、yki mRNAの細胞内局在に関わる二次構造があり(図4、5)、その局在(mRNAの二次構造)がタンパク質の合成量に密接に関与することを発見しました(図4)。

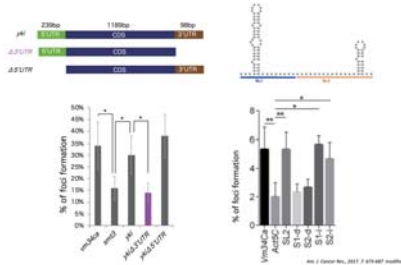


図5. yki mRNAの細胞内局在にはノンコーディング領域の二次構造が重要

■セールスポイント

新しい視点でyorkie/YAP過剰発現に起因するがんの発生メカニズムに迫ります。実際のがん組織でのイベントと、研究とのギャップを埋めるモデルになり得ます。表現型を指標にした迅速且つ安価な化合物スクリーニングも可能です。

異なる分野の解析から思わぬ発見が ノンコーディング領域ががん遺伝子 yorkie / YAP とがんを繋ぐ

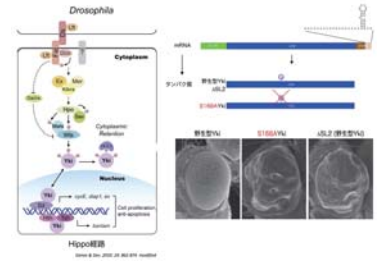


図1. yki mRNAのノンコーディング領域の生物学的意義

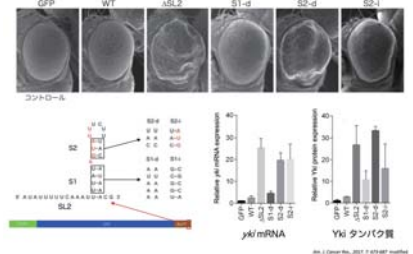


図2. ノンコーディング領域には2つの調整エレメントがある。

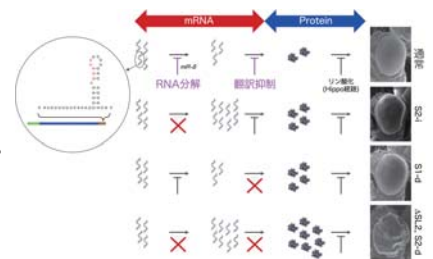


図3. yki 遺伝子発現における新規の制御機構

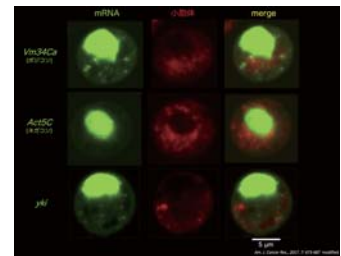


図4. ショウジョウバエ培養細胞におけるRNA可視化システム