

22. microRNA 産生調節機構の解明

坂本 修士¹⁾, 樋口 琢磨¹⁾, 戸高 寛¹⁾, 森沢 啓子¹⁾, 甲斐 翔子¹⁾, 尾畑 恩秀¹⁾,
玉置 信行²⁾, 波多野 悦郎²⁾, 縣 保年³⁾, 谷口 武利¹⁾

1) 高知大・医・総合研究センター, 2) 京大・肝胆膵移植外科, 3) 京大・免疫細胞生物学教室

microRNA (miRNA)は、相補的、一部相補的な mRNA に対し、それらの翻訳を抑制する機能性の小分子 RNA である。その機能を通じ、細胞の発生、増殖、分化、アポトーシスに関与しており、様々な疾患との関連性も示唆されている。特に癌組織においては、多くの miRNA の発現低下が確認されており、それらの miRNA は癌抑制因子として機能していると考えられている。

我々はこれまでに①二本鎖 RNA 結合蛋白質 NF90 family-NF45 が miRNA の初期転写産物である pri-miRNA のプロセッシングを抑制することを見出した。また免疫沈降や Blue Native Gel 解析により、② これらの蛋白質は、pri-miRNA のプロセッシングに必須な Drosha-DGCR8 と会合しないことがわかった。ところが *In Vivo*, *In Vitro* RNA-蛋白質結合実験より、③ NF90-NF45 は pri-miRNA と結合し、特に miRNA のひとつである let-7 との結合活性が高いことがわかった。その結合活性は pri-miRNA プロセッシングに必須な DGCR8 より高いことも明らかとなった。これらの結果より NF90-NF45 と親和性の高い pri-miRNA は、Drosha-DGCR8 の接近が立体障害を受け、プロセッシングが抑制されるのではないかと想定された(See Proposed Model)。実際、293 細胞において NF90 family をノックダウンすることにより、pri-let-7 の低下に伴い let-7 の産生増加が確認された。一方、結合活性の低い pri-miRNA に関してはノックダウンによる効果は確認されなかった。

これまでの解析により、NF90 family-NF45 は分化度が低い細胞において発現が高い傾向にあることがわかっている。そこで肝細胞癌(HCC)の手術標本を用いて癌部、非癌部における NF90 family-NF45 の発現解析を行った。その結果、非癌部と比較し癌部においてその発現が有意に高いことが明らかとなった。また NF90 family-NF45 と結合活性が高い let-7a の発現は癌部において低下していることがわかった。癌部における let-7 の低下は標的である癌遺伝子 Ras, c-Myc, HMGA2 の発現を増加を促し、腫瘍化を促進すると考えられている。しかしながら、癌部における let-7 の産生低下のメカニズムはほとんどわかっていない。我々は現在、癌部における let-7 の低下は NF90 family-NF45 の発現増加によるものではないかと考え、解析を進めている。