

60. Nuclear Factor 90 及び Nuclear Factor 45 による microRNA-7 生合成経路調節

樋口 琢磨^{1),3)}, 戸高 寛^{1),3)}, 池 恩燮¹⁾, 山口 史佳¹⁾, 森澤 啓子¹⁾, 杉山 康憲¹⁾,
津田 雅之²⁾, 坂本 修士¹⁾

¹⁾高知大学 総合研究センター 分子生物学教室

²⁾総合研究センター 動物資源開発分野

³⁾日本学術振興会特別研究員 DC

Nuclear Factor 90 (NF90) は、結合パートナーである Nuclear Factor 45 (NF45) と複合体 (NF90-NF45) を形成することが知られている二本鎖 RNA 結合蛋白質である。これまでに我々の研究チームは NF90-NF45 が microRNA (miRNA) の前駆体に結合し、そのプロセッシングを抑制することで miRNA の生合成を負に制御することを見出した (Sakamoto *et al.*, *Mol. Cell. Biol.*, 2009)。miRNA は翻訳抑制能を有する機能性 RNA であり、腫瘍化や分化といった多様な生命現象に関与していることが知られている。興味深いことに、様々な種類のがんにおいて多数の miRNA の発現が低下しており、それらの miRNA はがん抑制因子として機能していると考えられている。現在までの我々の解析から、NF90 及び NF45 は肝細胞がん手術検体のがん部において隣接する非がん部と比較し発現量が有意に高いことが明らかとなった。さらに、肝細胞がん細胞株 (Huh7) において NF90 をノックダウンすると細胞増殖が抑制されることを示した。これらの結果から我々は、NF90-NF45 が miRNA の生合成経路を抑制することで肝細胞がんにおける細胞腫瘍化を促進しているのではないかと考えその検証を行なった。

本研究では第一に、肝細胞がんにおいて NF90-NF45 が産生制御する miRNA を明らかにするため、NF90 をノックダウンした Huh 7 細胞を用いて miRNA アレイ解析を行った。その結果、がん抑制 miRNA の一つである miRNA-7 (miR-7) の発現が NF90 のノックダウンにより増加することを見出した。次に、RT-qPCR 解析を用いて NF90-NF45 による miR-7 の生合成経路への影響を検証したところ、Huh7 細胞で NF90 をノックダウンした場合、miR-7 の前駆体である primary-miR-7 (pri-miR-7) の減少及び成熟型 miR-7 の増加が見られた。これらの解析結果は、肝細胞がんにおいて NF90-NF45 が miR-7 の生合成経路を阻害していることを示唆している。一方で、Huh7 細胞において miR-7 を過剰発現させると NF90 をノックダウンした場合と同じく細胞増殖が著しく抑制された。さらに、興味深いことに miR-7 の過剰発現により内在性 NF90 の発現が著しく減少することも明らかとなった。以上の結果から、肝細胞がんにおいて NF90-NF45 が miR-7 の生合成経路阻害を介して自身の発現を増加させるというポジティブフィードバック作用を受けながら細胞腫瘍化を促進させるというモデルが考えられた。現在、肝細胞がんにおける miR-7 の標的を探索中である。