悪性黒色腫（メラノーマ）が細胞死を起こさずに増殖する分子機構を解明

東京農工大学は、ベルギー　KU-Leven Laboratory for RNA cancer biology との国際共同研究で、悪性黒色腫（メラノーマ）細胞が特定の RNA を使い細胞増殖を昂進するこれまでに知られていなかった発症機序を解明しました。この成果により、悪性度が極めて高い腫瘍であるメラノーマに対して、今までとは異なる標的を狙ったまったく新しい治療法開発に繋がることが期待されます。

悪性黒色腫（メラノーマ）は日本人では十万人に数人ですが、白色人種では日本人の 10 倍程度の高い頻度で発症し、オゾンホールの拡大による紫外線量の増加などによりその頻度は年々増加しています。メラノーマは、皮膚癌として良く知られていますが、様々な組織で起こり、発症初期は主に外科的に切除されます。進行に伴い化学療法・免疫療法・放射線治療等が併用されて行われますが、最近、メラノーマ細胞に応答する免疫細胞をターゲットとした抗体医薬による治療も行われるようになりました。従来に比べるとより有効な治療が行われつつありますが、多くの場合悪性度が高くその効果は限定的であり、また抗体医薬品は高価であるために治療費の高騰を招いています。

本研究の成果は、2 つの主要な発見が結びついて得られたものです。第一の発見は、東京農工大学のグループが様々な RNA(核酸)とタンパク質が形成する複合体を解析する中で、癌抑制因子（ARF）と結合し細胞増殖や老化を制御する CARF（Collaborator of ARF）というタンパク質が、タンパク質を合成する装置であるリボソームの合成を促進する XRN2 という酵素を、リボソーム合成の場である核小体とは違う場所の核質に留めて、リボソーム合成を押さえているとの発見です（Sato & Ishikawa ら、Nucleic Acids Research 2015 43:10397-10410）。

第二の発見は、ベルギー KU-Leven のグループがタンパク質合成に使われない長い RNA（long non-coding RNA）の一種で SAMMSON と命名された RNA が 90%以上の皮膚のメラノーマに特異的に存在し、これが p32 と呼ばれるタンパク質をミトコンドリアに運びそこでのタンパク質合成の増加とミトコンドリアの活性を昂進させるとの発見です（Leucci ら、Nature 2016　531；518–522）。

そして、SAMMSON が CARF に結合するとの知見をきっかけとして国際共同研究が進められた結果、1）核質での CARF-XRN2 結合において SAMMSON は XRN2 と競合する事で CARF を奪い取り XRN2 を放出させる、2）放出された XRN2 は核質から核小体に入りそこでリボソーム生合成を昂進させる、一方、3）CARF を奪い取った SAMMSON は p32 との結合を増加させミトコンドリアに移行する、4）CARF-SAMMSON-p32 はミトコンドリア

のリボソーム合成を促進させることを見いだしました。即ち、皮膚のメラノーマ細胞では、SAMMSON を使って、正常細胞で抑制制御されている核小体でのリボソーム合成とミトコンドリアでのリボソーム合成の両方を昂進させ細胞質とミトコンドリアでのタンパク質合成のバランスを取って細胞死を誘導させること無く増殖を昂進させていることが明らかになりました（図)。

リボソーム合成はほぼ全ての細胞が増殖し生存するためには必須であり、増殖の際に細胞が必要とする全物質と全エネルギーの約 80%をリボソーム合成だけに費やします。特に癌細胞が増殖するためにはリボソーム合成をそれに見合っただけ昂進させなければなりませんが、リボソーム合成をただ昂進させても、細胞はその異常を感知して細胞死を誘導させる機構を持っています。その細胞死の多くはミトコンドリアによって制御されていますが、メラノーマの場合には、SAMMSON が核小体とミトコンドリアでのリボソーム合成のアンバランスを解消し細胞死を防いでいると考えられます。従って、SAMMSON-CARF を介した働きを抑える物質は、メラノーマの新しい治療薬になり得ると考えられます。SAMMSON あるいは CARF の働きを押さえる物質の探索によって、新しい発症機序に基づいた治療薬の開発が期待されます。

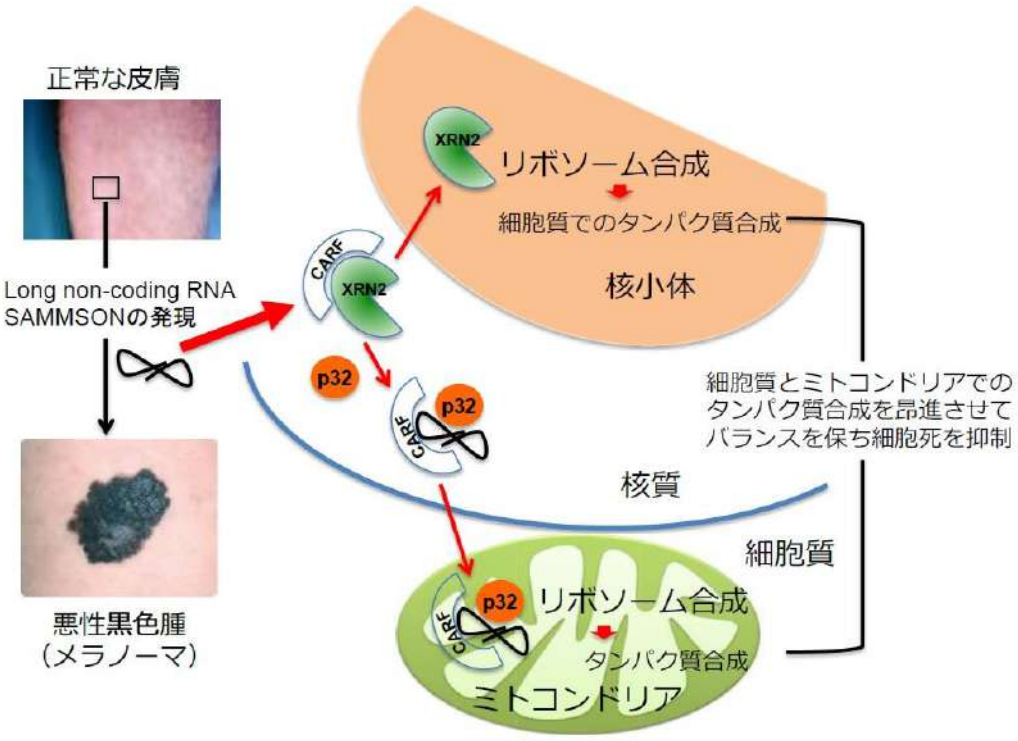

図　メラノーマ発症の分子機構

日文发布全文

https://www.tuat.ac.jp/outline/disclosure/pressrelease/2018/20181029_01.html