

報道関係各位

テロメラーゼ逆転写酵素が
これまで知られていなかった機序でがん化を促進することを発見
—肉腫を含むがんの新たな治療法の開発に期待—

2024年5月29日

国立研究開発法人国立がん研究センター

東海大学医学部

国立大学法人金沢大学

公益財団法人がん研究会

国立大学法人東北大学

発表のポイント

- テロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)^{注1}は、がんの発生や進展に広く関与していることが知られていますが、hTERTが新たな機序でがん化を促進することを明らかにしました。
- 元来、hTERTはテロメアと呼ばれる染色体末端を伸ばすことでがん化に関わるとされてきましたが、本研究は、hTERTが、がん細胞にとって有害なゲノム異常^{注2}を排除し、がんの生存に有利に作用していることを発見しました。
- 多数のがん種を調べたところ、従来hTERTが存在しないとされていた肉腫^{注3}でも、この機能が確認されました。
- 今回発見したhTERTの新たな機能を阻害したところ、がん細胞が死滅することも確認され、hTERTの新たな機能を標的にした治療法の開発につながることを期待されます。

概要

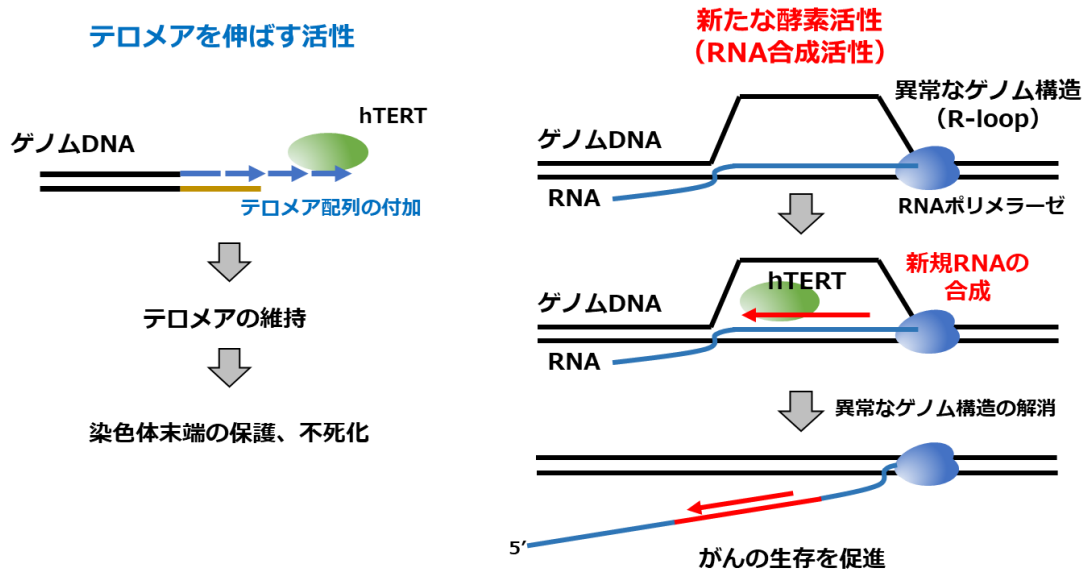
国立研究開発法人国立がん研究センター(理事長:中釜 斉、東京都中央区)研究所(所長:間野博行)がん幹細胞研究分野の増富健吉 分野長、町谷充洋 研究員、野村祥 任意研修生(東海大学医学部医学科整形外科学 助教)を中心とする共同研究グループは、テロメア^{注4}と呼ばれる染色体末端を伸ばすことでがん化に関わる(図1左)とされてきたテロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)が、これまでとは異なる酵素活性によって、がん化を促進することを明らかにしました(図1右)。がん細胞は増殖する過程で、細胞死につながるゲノム異常が蓄積しますが、hTERTがRNAを合成することで、そのゲノム異常を排除することを見出しました(図1右)。すなわち、このhTERTの新たな機能は、ゲノムを修復して、がん細胞の生存を促進していました。

hTERTの存在を、さまざまながん細胞で調べたところ、この仕組みは、hTERTが存在しないと思われていた肉腫でも確認されました。さらに、このhTERTの新たな機能を阻害することで、がん細胞は生存できなくなり、死滅することが明らかになりました。これらの結果から、今後、hTERTのゲノム修復機能を標的にした新たながん治療法の開発につながることを期待されます。

本共同研究グループは、東海大学医学部医学科外科学系整形外科学の渡辺雅彦 教授、同・医学科

基礎医学系分子生命科学の谷口俊恭 教授、金沢大学医薬保健研究域医学系消化器内科学の山下太郎 教授、がん研究会がん研究所がん生物部の齊藤典子 部長、東北大学大学院医学系研究科抗体創薬学分野の加藤幸成 教授らにより構成されたグループです。

本研究成果は、2024年5月28日に英国科学誌「Nature Cell Biology」に掲載されました。



RNA合成活性によるゲノム制御機構を標的にした新たな治療法の可能性

図1 テロメラーゼ逆転写酵素によるゲノム制御機構の発見

左: テロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)によりテロメアを維持する機能。

右: 新たな酵素活性(RNA合成活性)が、がん細胞にとって有害となる異常なゲノム構造を排除。

背景

我々の遺伝情報が格納されている DNA の末端には、「テロメア」という DNA を保護するための配列が存在します。正常な細胞では、分裂のたびにテロメア DNA が少しずつ短くなるため、一定の回数しか細胞分裂することができませんが、がん細胞は独自にテロメアを維持する方法を持っていて、無制限に増殖することが可能です。これに関与しているのが、「テロメラーゼ」といわれる酵素です。テロメラーゼは、鋳型となる RNA とテロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)というタンパク質の複合体で、DNA 末端にテロメア配列を付加することができるため、がん細胞はテロメア配列を維持しながら増殖できます。これまでに、世界中のがん研究者が、テロメラーゼを阻害する抗がん剤の開発を進めてきましたが、有望な抗がん剤の開発には至っていません。一方で、骨や筋肉などにできる腫瘍である肉腫などは、このテロメラーゼに頼らず、隣り合うテロメア配列同士をコピーする相同組換えという機序で、テロメアを維持します(図 2)。したがって、これまでの研究では、肉腫をはじめとする希少がんの治療において、テロメラーゼや、その酵素活性を示す構成因子である hTERT は、治療標的として認識されてきませんでした(図 2)。

本研究グループでは、これまで hTERT に、テロメアを伸長する機能とは異なる新たな機能があることを発見し、その分子機序の解明を進めてきました。本研究では、hTERT の新たな機能である RNA 合成活性について明らかにするとともに、肉腫を含む多様ながん種における hTERT の発現解析、また、その発現ががん化につながる仕組みの解明を目指しました。

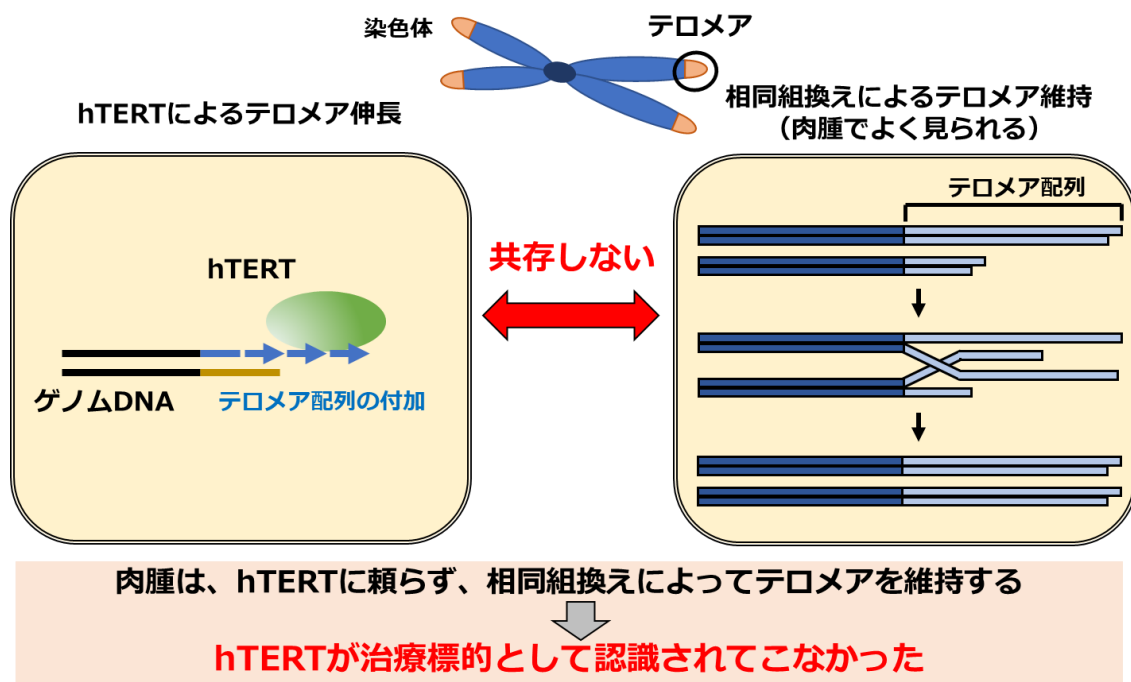


図 2 テロメアを維持する機序

左: テロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)がテロメア配列を付加してテロメアを維持。
右: 隣り合うテロメア配列同士をコピーする相同組換えという機序でテロメアを維持。
2つのテロメア維持機構は共存しないことが知られている。

研究成果

1. テロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)が肉腫でも発現していることを発見

本研究グループは、独自に開発した hTERT の発現を調べる方法を用いて、さまざまながん細胞における hTERT の有無を調べました。その結果、hTERT に頼らずテロメアを維持する肉腫細胞でも、hTERT の発現が確認されました(図 3 左)。また、その理由を詳細に解析したところ、hTERT が特定の RNA を鋳型にして RNA を合成することを発見しました(図 3 右)。

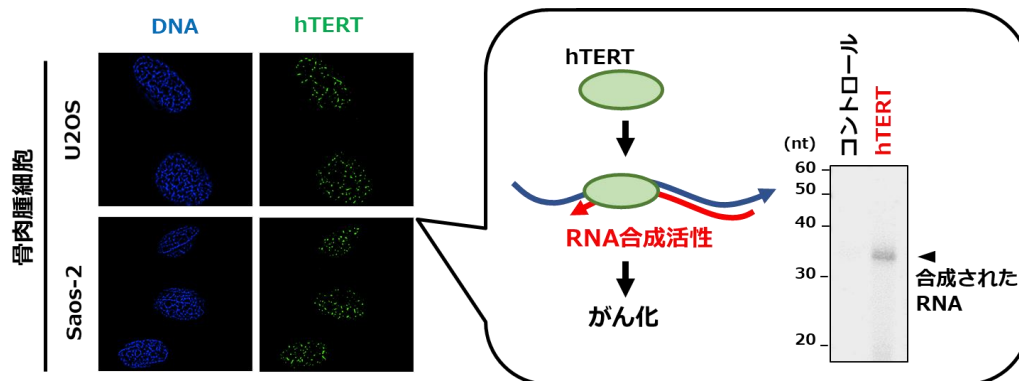


図 3 肉腫におけるテロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)の機能

左図: 骨肉腫細胞を用いた解析で、hTERT の発現が確認された(緑色)。

右図: 骨肉腫細胞から集めた hTERT の RNA 合成活性を調べた実験。人工的に合成した RNA を鋳型にして、RNA が合成されたことを確認。

2. 新たな酵素活性を抑えることで腫瘍の形成を阻害

この hTERT の RNA 合成活性が細胞のがん化に与える影響を調べるために、hTERT の RNA 合成活性を抑えた肉腫細胞を作ることになりました。細胞内の特定の遺伝子を改変する技術であるゲノム編集^{注5}法を用いて、hTERT 遺伝子に変異を加えることで、hTERT によって RNA を合成できない細胞を作りました。この細胞を用いて、細胞のがん化する能力を調べたところ、hTERT によって RNA を合成できない肉腫細胞をマウスに移植しても、腫瘍は大きくなりませんでした(図 4)。つまり、腫瘍が大きくなるには、hTERT の RNA 合成活性が必要であることが明らかになりました。

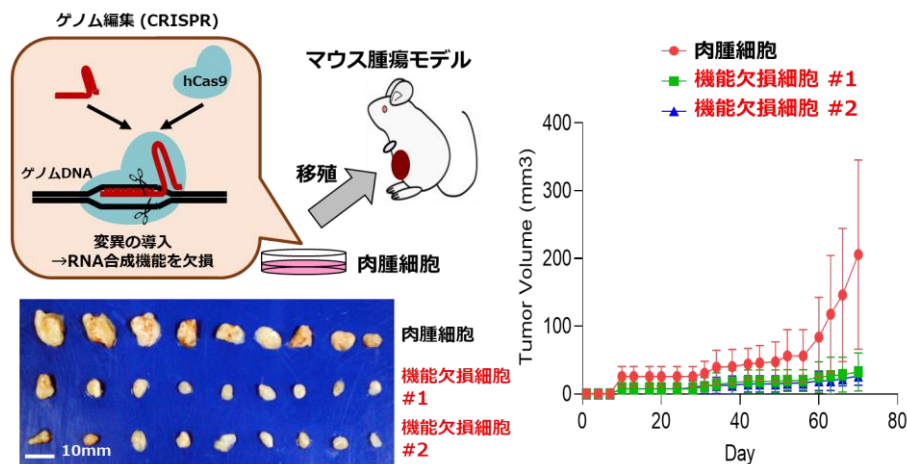


図 4 テロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)の新たな機能を抑えた肉腫細胞の解析

ゲノム編集と呼ばれる遺伝子変異を誘導する方法で、hTERT の RNA 合成活性を抑えた。hTERT によって RNA を合成できない肉腫細胞を移植しても、腫瘍は大きくなる。

3. がん細胞にとって有害となるゲノム異常を排除していることを発見

この hTERT の RNA 合成活性が細胞のがん化をどのように促進しているのかを調べるために、がん細胞から hTERT が含まれる構造体を精製し、hTERT に結合する因子の解析を実施しました(図 5)。その結果、hTERT が異常なゲノム構造(R-loop^{注6})に結合していることを発見しました(図 5 右下)。R-loop 構造は、ゲノム DNA とそれに相補的な RNA が結合することで生じる核酸構造で、過剰な R-loop 構造は DNA 損傷や細胞死につながるということが知られています。この異常なゲノム構造に対する hTERT の影響を調べたところ、hTERT の機能を抑えると、異常なゲノム構造が増えることが明らかになりました。特に、この異常なゲノム構造を解消すること知られている他の因子(BRCA1, BRCA2, FANC)と同時に機能を抑えると、異常なゲノム構造が顕著に蓄積しました(図 6 左上)。また、この異常なゲノム構造の増加に伴って、細胞死を誘導する DNA 損傷^{注7}が生じていました(図 6 右上)。以上の結果より、hTERT は、その RNA 合成活性によって、細胞内の異常なゲノム構造を排除していることが明らかになりました。また、hTERT と他のゲノム制御に関わる因子(BRCA1, BRCA2, FANC)を同時に抑えることで、がん細胞に対して、強い細胞死を誘導できることが明らかになりました。

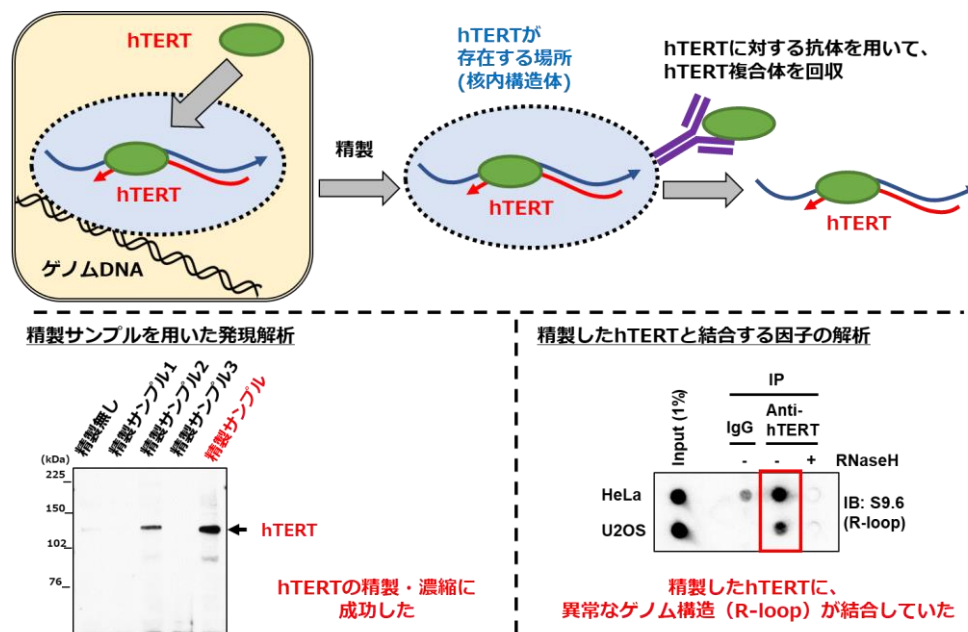


図 5 hTERT に結合する因子の解析

上: がん細胞から hTERT が含まれる「場所」を精製し、hTERT に対する抗体を用いて、hTERT 複合体とそれに結合する因子を精製した。

左下: がん細胞から精製したサンプルに hTERT が含まれることを確認。最終精製サンプル(赤字)に hTERT が濃縮されていた。

右下: 精製した hTERT に結合する因子を解析。HeLa 細胞(子宮頸がん細胞)と U2OS 細胞(骨肉腫細胞)から回収した hTERT は、異常なゲノム構造(R-loop)に結合していた。

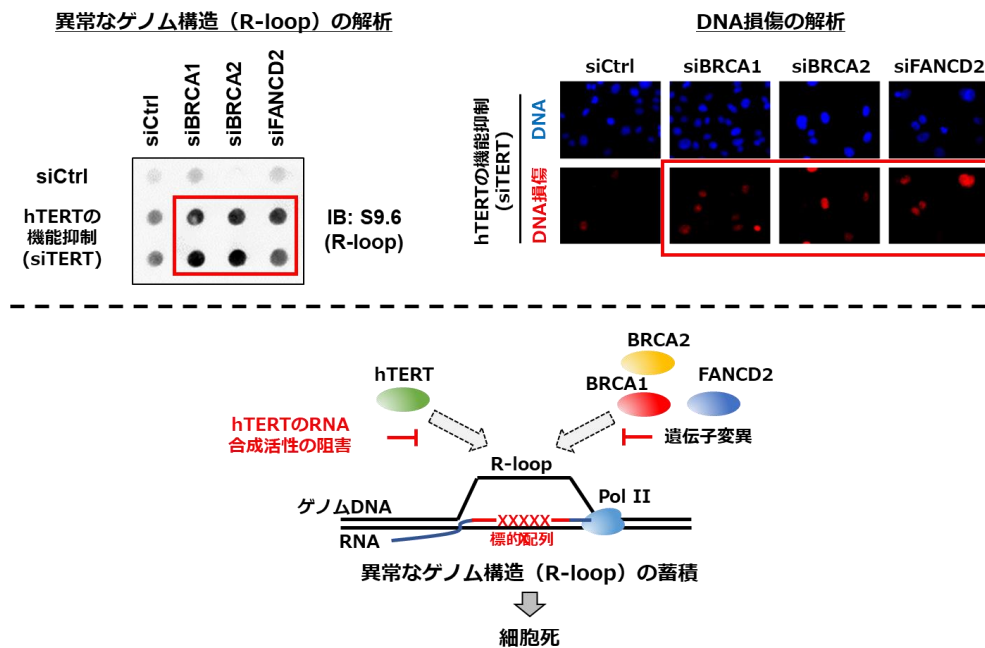


図6 テロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)によるゲノム制御機構の検証

上: hTERT と他の因子(BRCA1, BRCA2, FANCD2)によるゲノム制御機能を抑えると異常なゲノム構造(左上)とDNA 損傷(右上)が蓄積した(赤枠)。

下: hTERT は異常なゲノム構造(R-loop)を形成する配列(標的配列: 赤字)に対して、RNA を合成することで、この R-loop 構造を解消する。一方で、この R-loop 構造に対する、hTERT と他の因子(BRCA1, BRCA2, FANCD2)によるゲノム制御機能を抑えることで、R-loop 構造が蓄積し、がん細胞死を誘導できる。

展望

本研究グループでは、多様ながん種における hTERT の発現解析、ならびに、機能解析を実施し、これまでに hTERT が見つかったがんだけでなく、肉腫のような hTERT が確認されていなかったがんでも、hTERT が発現していることを発見しました。また、hTERT の機能を抑制することで、がん細胞に対して、強い細胞死を誘導できることを明らかにしました。骨や軟部組織から発生する悪性腫瘍である肉腫は非常に多様性に富んだ希少がんで、治療法の開発が遅れています。本研究成果をもとに、hTERT の新規機能を標的とした、肉腫などの多様ながんに対する抗がん剤の開発に向けた研究が進むことが期待されます。

論文情報

雑誌名: *Nature Cell Biology*

タイトル: Maintenance of R-loop structures by phosphorylated hTERT preserves genome integrity

著者: Mitsuhiro Machitani†, Akira Nomura†, Taro Yamashita, Mami Yasukawa, Saori Ueki, Ken-Ichi Fujita, Toshihide Ueno, Akio Yamashita, Yoshikazu Tanzawa, Masahiko Watanabe, Toshiyasu Taniguchi, Noriko Saitoh, Shuichi Kaneko, Yukinari Kato, Hiroyuki Mano, Kenkichi Masutomi* (†筆頭著者 *責任著者)

DOI: 10.1038/s41556-024-01427-6

掲載日: 5月28日10時(英国時間)

URL: <https://www.nature.com/articles/s41556-024-01427-6>

研究費

- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)
次世代がん医療加速化研究事業「hTERT の RdRP 活性によるゲノム安定性制御機構の解明と希少がんへの治療応用」(研究代表者: 町谷 充洋)
- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)
次世代がん医療創生研究事業「TERT-RdRP 阻害剤によるがん治療法の開発」(研究代表者: 増富 健吉)
- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)
革新的がん医療実用化研究事業「TERT 関連バイオマーカーによる疾患横断的(バスケット型)診断法の確立に関する研究」(研究代表者: 増富 健吉)
- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)
肝炎等克服緊急対策研究事業「C 型慢性肝炎治療後の肝発がんを予防する研究」(研究代表者: 水腰 英四郎)
- 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)
生命科学・創薬研究支援基盤事業 (BINDS)「高難度糖タンパク質生産のための糖鎖細胞工学による支援と立体構造認識抗体作製の高度化」(研究代表者: 加藤 幸成)
- 日本学術振興会
科学研究費助成事業「テロメラーゼ逆転写酵素による遺伝子発現制御が標的とする新規遺伝子の同定」(研究代表者: 町谷 充洋)
- 国立がん研究センター研究開発費
萌芽的研究課題「R-loop 制御機構を標的とした治療法の開発」(研究代表者: 町谷 充洋)
- 公益財団法人上原記念生命科学財団
研究助成金「USP28 によるファンconi貧血 BRCA 経路の制御機序」(研究代表者: 谷口 俊恭)
- 研究費名: 徳田記念がんゲノム研究基金
徳田記念がんゲノム研究基金・コアチーム「がんゲノムに関わる基礎研究の振興と人材育成」(研究代表者: 谷口 俊恭)

用語解説

注1 テロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)

テロメラーゼは、テロメアとよばれる染色体 DNA の末端に特徴的な反復配列を付加する酵素であり、多くのがんで発現が上昇し、がん細胞の不死化につながる。テロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)は、テロメラーゼの主要サブユニットの一つで、テロメアにTTAGGGを付加する活性を示す。近年、テロメラーゼに関連しないhTERTの新たな機能が明らかになり、分子機序などに関する解明が進められていた。

注2 ゲノム異常

我々の遺伝情報が格納されているゲノム DNA に生じる有害な変化。ゲノム DNA を構成する塩基の挿入、欠失、置換などの変異や特定の DNA が複数生じるコピー数異常が知られている。その他に、通常の二本鎖 DNA の構造が変化する構造異常も含まれる。

注3 肉腫

全身の骨や軟部組織(筋肉、脂肪など)から発生する悪性腫瘍。代表的なものとして、骨肉腫、軟骨肉腫、脂肪肉腫、平滑筋肉腫などがある。発生頻度は、悪性腫瘍全体の 1%以下であり、希少がんである。

注4 テロメア

染色体 DNA の末端にある構造で、染色体末端を保護する機能を持つ。哺乳類では TTAGGG の塩基の繰り返し配列とタンパク質から成る。正常細胞は分裂するたびにテロメアが少しずつ短くなり、細胞分裂の停止につながる。一方で、がん細胞は、テロメアを伸長させる酵素であるテロメラーゼの発現上昇や、隣り合うテロメア配列同士をコピーする相同組換えという機序でテロメアの短縮を防いでいる。

注5 ゲノム編集

核酸を切断する酵素(CRISPR/Cas9 など)を用いて、細胞内の遺伝子の狙った部分を切断や他の遺伝子と置換する技術。この技術により、細胞の特定の遺伝子の機能を抑えることや、活性化させるなどの操作が可能となり、生命現象の検証に汎用されている。

注6 R-loop

二本鎖 DNA から成るゲノム DNA に、RNA が挿入し、RNA:DNA のハイブリッドが形成されるゲノム構造。この 3 本の核酸で構成される構造が R-loop で、RNA の転写や相同組換えなどに関与する一方で、過剰な R-loop 構造は DNA 損傷を誘導し、細胞死につながる。細胞は、R-loop 構造を制御するための因子を発現することで、R-loop の蓄積を防いでいる。

注7 DNA 損傷

放射線や紫外線、活性酸素等、さまざまな要因により傷つけられた DNA の変化。DNA 損傷により、DNA は DNA 基の欠失や化学的な変化が起こり別のものになる。また、強い DNA 損傷が誘導されると、ゲノム DNA が切断され、細胞死が誘導される。

お問い合わせ先

● 研究に関するお問い合わせ

国立研究開発法人国立がん研究センター研究所

がん幹細胞研究分野 分野長

増富 健吉

電話番号:03-3542-2511 (代表)

E メール:kmasutom@ncc.go.jp

がん幹細胞研究分野 研究員

町谷 充洋

電話番号:03-3542-2511 (代表)

E メール:mmachita@ncc.go.jp

● 広報窓口

国立研究開発法人国立がん研究センター

企画戦略局 広報企画室

電話番号:03-3542-2511 (代表)

E メール:ncc-admin@ncc.go.jp

東海大学医学部附属病院

事務部事務課(広報)

電話番号:0463-90-2001

E メール:prtokai@tokai.ac.jp

金沢大学医薬保健系事務部

総務課総務係

電話番号:076-265-2109

E メール:t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp

公益財団法人がん研究会

社会連携部広報課

電話番号:03-3570-0775

E メール:ganken-pr@jfc.or.jp

東北大学大学院医学系研究科・医学部

広報室

電話番号:022-717-8032

E メール:press@pr.med.tohoku.ac.jp