



令和3年1月15日

記者説明会（1月22日（金）13時30分・東広島キャンパス）のご案内

※「Zoom」での参加も可能です

ノンコーディング RNA の制御による遺伝子再活性化
～新たな治療法開発への可能性～

【本研究成果のポイント】

- 「生物学における暗黒物質」と呼ばれ、謎の多いノンコーディング RNA*の一つが、発生段階に伴うヘモグロビン切り替えにおける役割を持っていることを報告しました。
- ヘモグロビン構成タンパク質の遺伝子の内、胎児型のものが発現しているヒトの細胞において、CCDC26-RNA**を抑制すると、発生段階を遡って胚型の遺伝子に発現パターンが切り替わりました。
- ノンコーディング RNA を制御することで、細胞の中で眠っている遺伝子の発現を呼び起こし、病気の治療に役立てることができるかも知れません。

本研究成果について、下記のとおり記者説明会を開催いたします。ご多忙とは存じますが、是非ご参加いただきたく、ご案内申し上げます。

記

日時：令和3年1月22日（金）13時30分～15時00分（13時から受付）

場所：広島大学東広島キャンパス（東広島市鏡山 1-7-1）
総合科学部多目的室（M棟 2階）

説明者：広島大学 大学院統合生命科学研究科 助教 平野 哲男

【概要】

広島大学大学院統合生命科学研究科の平野哲男助教らのグループは、白血病と関係のあるノンコーディング RNA である CCDC26-RNA の赤血球細胞の分化における新しい役割を提唱しました。また、この成果のヘモグロビン異常症の治療への応用の可能性を指摘しました。グループは、ヒト骨髄性白血病細胞の K562 を赤血球へ分化誘導する際、CCDC26-RNA 発現を抑制しておくこと、本来は眠っているはずの胚型（ ϵ -および ζ -）グロビンの発現が、著しく上昇しました。対照的に、この細胞でもともと高い発現を示していた胎児型（ γ -）グロビンの発現と弱く発現している成体型（ α -および β -）グロビンの発現は抑えられました。これらの結果は、CCDC26-RNA が赤血球細胞の分化におけるグロビン遺伝子の転写を切り替える役割を持っていることを示しています。また、この CCDC26-RNA による遺伝子制御機構の一端を明らかにしました。CCDC26-RNA が、発生段階に伴うヘモグロビン

切り替えに働いていることは全く予想されなかった発見です。発生の一時期にだけ必要とされ、その後は眠りについた遺伝子を呼び起こせるとすれば、疾患の治療に応用できるかも知れません。

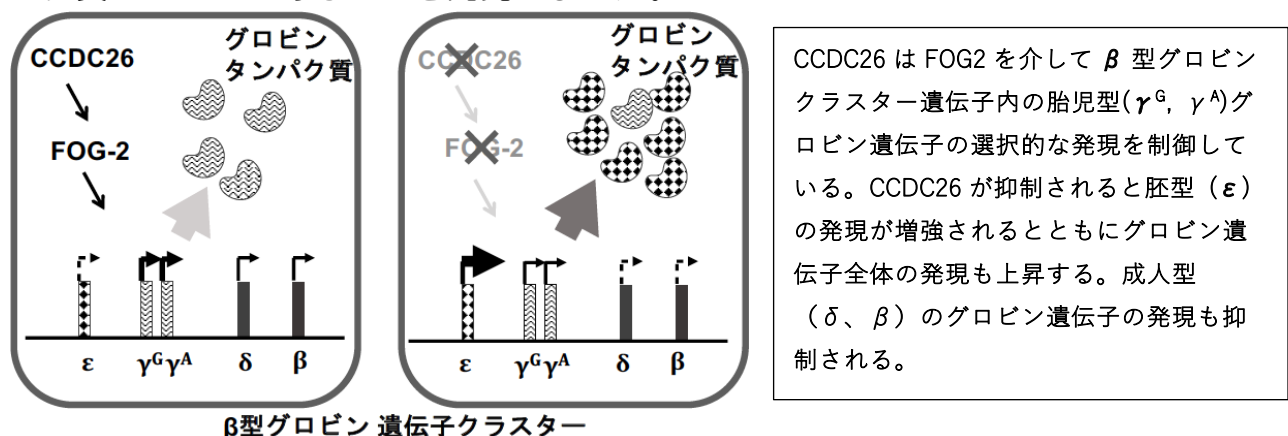
本研究の成果は、2020年12月23日オランダの科学誌 *Biochemica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research* (Elsevier) オンライン版に掲載されました。

【背景】

「生物学における暗黒物質」と呼ばれ、未解明な点が多いノンコーディング RNA は、がんなどの病気の診断マーカー、治療ターゲットとしての可能性からも近年注目が集まっています。ノンコーディング RNA のひとつ CCDC26 遺伝子から生産されるのは、急性骨髄性白血病およびその他のがんに関連すると考えられています。平野らは、先行研究で、CCDC26-RNA を抑制すると骨髄性白血病細胞の増殖が促進されたことから、CCDC26-RNA が白血病細胞の増殖に対して抑制的に働く、がん抑制遺伝子であることを示しました。しかし、CCDC26-RNA の生理学的役割についての研究は、これまで、ほとんどありませんでした。今回発表した論文では、CCDC26-RNA は白血病細胞の増殖だけではなく、ヒトの赤血球細胞の発生にもなんらかの役割を持っていることを示しました。

【研究成果の内容】

赤血球の分化では、酸素の運搬を担うヘモグロビンを構成するグロビンタンパク質は、発生段階に応じて遺伝子の発現パターンが切り替わることが知られています。CCDC26-RNA を抑制した K562 骨髄性白血病細胞を赤血球に分化誘導したとき、胚型 (ϵ -および ζ -) グロビンの発現が、著しく亢進されることを示しました。対照的に、元の細胞で発現していた主要なグロビンである胎児型 (γ -) グロビンの発現は減少しました。グロビン遺伝子の発現におけるこの切り替えは、主に転写レベルで起こっていました。また、再度、CCDC26-RNA を細胞に導入すると、再び、胚型グロビンの発現は低下し、胎児型グロビンの発現が復活しました。これらの結果は、CCDC26-RNA が赤血球細胞の分化におけるグロビン遺伝子の転写を切り替える役割を持っていることを示しています。また、この調節の仲介者が転写調節タンパク質 FOG-2 であることを発見しました。



【今後の展開】

突然変異により異常を起こした成人グロビンタンパク質は、鎌状赤血球症^{***}や β サラセミア^{****}などの重度の貧血を伴う疾患を引き起こします。しかし、先天的に胎児ヘモグロビンの発現が持続している患者では、出生後まで持続する γ グロビンが、共遺伝する変異型 β グロビンの影響を覆い隠して、鎌状赤血球症や β サラセミアの症状を緩和することが知られています。同様に、出生後まで持続する ζ グロビンは、 α サラセミアの症状を緩和します。 β サラセミアのマウスモデルでは、外因的に導入されたヒト ϵ グロビンの発現により、疾患の症状が緩和または治癒します。

CCDC26 を阻害した細胞において、成人型グロビンは抑制され、胚型グロビンが促進されました。また、ヘモグロビンタンパク質の総産生量は、対照細胞のそれと比較して増加したことが観察されました。したがって、本研究で解明された CCDC26-RNA の制御経路を標的とすることで、 β サラセミアなどの難病患者の異常成人型グロビンを抑制し胚型グロビンの発現を増強して治療する、新たな治療戦略が開発される可能性があります。

【用語説明】

*ノンコーディング RNA：遺伝子から転写されるが、タンパク質のアミノ酸配列をコードしておらず、それ自身が何らかの生理的機能を持っていると考えられる RNA。マイクロ RNA や小分子核 RNA など鎖長 200 塩基未満の短いノンコーディング RNA と鎖長 200 塩基以上の長鎖ノンコーディング RNA がある。

** CCDC26-RNA：長鎖ノンコーディング RNA のひとつ。当初、骨髄性白血病との関連が示されたが、その後、脳腫瘍をはじめ、いくつかの悪性腫瘍との関連が明らかになっている。

***鎌状赤血球症：遺伝性の疾患で、 β グロビンタンパク質の異常によって赤血球の形状が鎌状になり、酸素運搬機能が低下して起こる貧血症。

****サラセミア：グロビンタンパク質の遺伝子発現が突然変異によって減少したために引き起こされる、貧血を伴う遺伝性疾患。 α グロビンタンパク質の異常によるものを α サラセミア、 β グロビンタンパク質の異常によるものを β サラセミアという。

【お問い合わせ先】

大学院統合生命科学研究科 助教 平野哲男 Tel：082-424-6562 FAX：082-424-0758 E-mail：thirano@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：A4版 4枚（本票含む）

【FAX返信用紙】

FAX：082-424-6040

広島大学財務・総務室広報部 広報グループ 行
(E-mail：koho@office.hiroshima-u.ac.jp)

記者説明会（1月22日（金）13時30分・東広島キャンパス）のご案内

※「Zoom」での参加も可能です

ノンコーディング RNA の制御による遺伝子再活性化
～新たな治療法開発への可能性～

日時：令和3年1月22日（金）13時30分～15時00分（13時から受付）
場所：広島大学東広島キャンパス（東広島市鏡山 1-7-1）
総合科学部多目的室（M棟2階）

ご出席（会場で参加） ご出席（ZOOMで参加 ※）

貴社名 _____

部署名 _____

ご芳名 _____（計 名）

電話番号 _____

※ ZOOMで参加希望の方は、事前に招待メールをお送りしますので、メールアドレスをご連絡願います。 E-mail アドレス（ _____ ）

誠に恐れ入りますが、ご出席いただける場合は上記にご記入頂き、1月21日（木）15時までにご連絡願います。

