

96. ヒト RdRP によるがん幹細胞維持機構

増富 健吉

Key words : がん幹細胞, RdRP

国立がん研究センター研究所
がん幹細胞研究分野

緒言

染色体末端を保護するテロメアは遺伝子の安定性に必要不可欠の機能構造体である。テロメア構造を維持するテロメラーゼ複合体の触媒活性サブユニット、テロメラーゼ逆転写酵素 (TERT), が同定されて以来、テロメラーゼはテロメアに特化した逆転写酵素であり染色体末端テロメアに特異的配列を付加する酵素としての役割が注目されてきた。幾つかの独立した研究グループから「テロメラーゼのテロメア構造維持機構とは独立した新規機能」の報告が相次ぐようになってきた。我々のグループは、これまでに、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRP) の役割を RNA 依存性 DNA ポリメラーゼ (逆転写酵素) として同定された TERT が果たしていること、および RdRP による内在性 siRNA の合成経路の一部を明らかにした¹⁾。さらには、新規同定複合体 (TERT-NS-BRG1 複合体) がテロメア構造維持とは独立して、がん幹細胞の機能維持に関わることも報告した²⁾。TERT の M 期特異的な RdRP 活性増強には、がん幹細胞の機能維持に関わると報告してきた TER 関連複合体が重要であることを報告してきた。本研究では、TERT の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRP) 活性ががん幹細胞の機能維持に関わるか否かを検討すること目的とした。

方法

卵巣がん細胞株を用いて、TERT 発現量とがん幹細胞性の相関、TERT 発現量と RdRP 阻害剤への感受性への相関を検討した。具体的には、卵巣がん細胞株 14 種類に関して、

1. TERT 発現量を検討した。
2. RdRP 阻害剤への感受性を検討した。
3. スフェロイド形成能を検討した。
4. 卵巣がん細胞株 2 種を用いて、siRNA による TERT 発現抑制により RdRP 阻害剤への抵抗性の獲得の有無を検討した。

結果

1. TERT の発現量と RdRP 阻害剤に対する感受性は正の相関を認めた (図 1)。
2. RdRP 阻害剤に対する感受性の強い細胞ほどスフェロイド形成能が強く認められた (図 2)。
3. siRNA による TERT 発現抑制により RdRP 阻害剤への抵抗性を獲得した (図 1)。

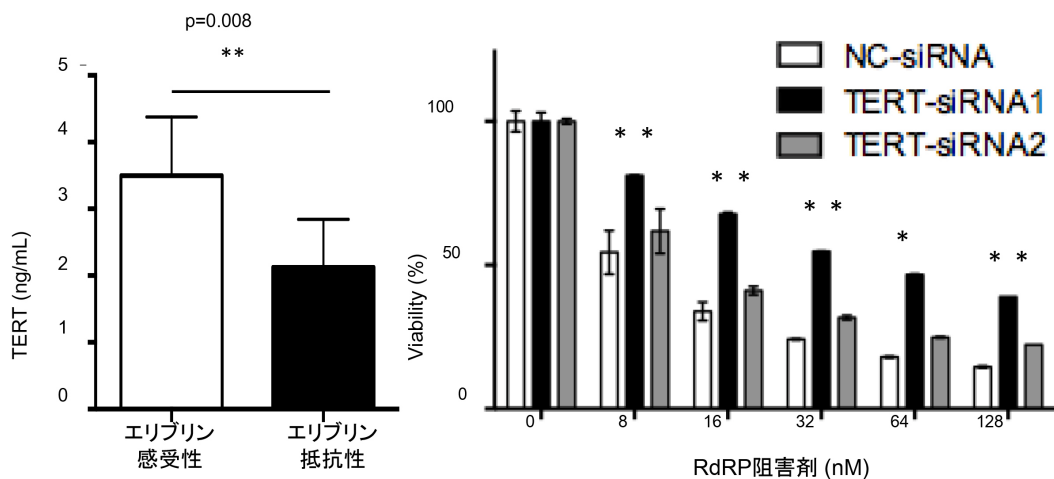


図1. TERT の発現量と RdRP 阻害剤に対する感受性は正に相関する.

左図：RdRP 阻害剤高感受性がん細胞株（白）では TERT 発現量が有意に高い. 右図：TERT 発現抑制により RdRP 阻害剤に対して抵抗性を獲得する. (PLOS ONE より改変した図)

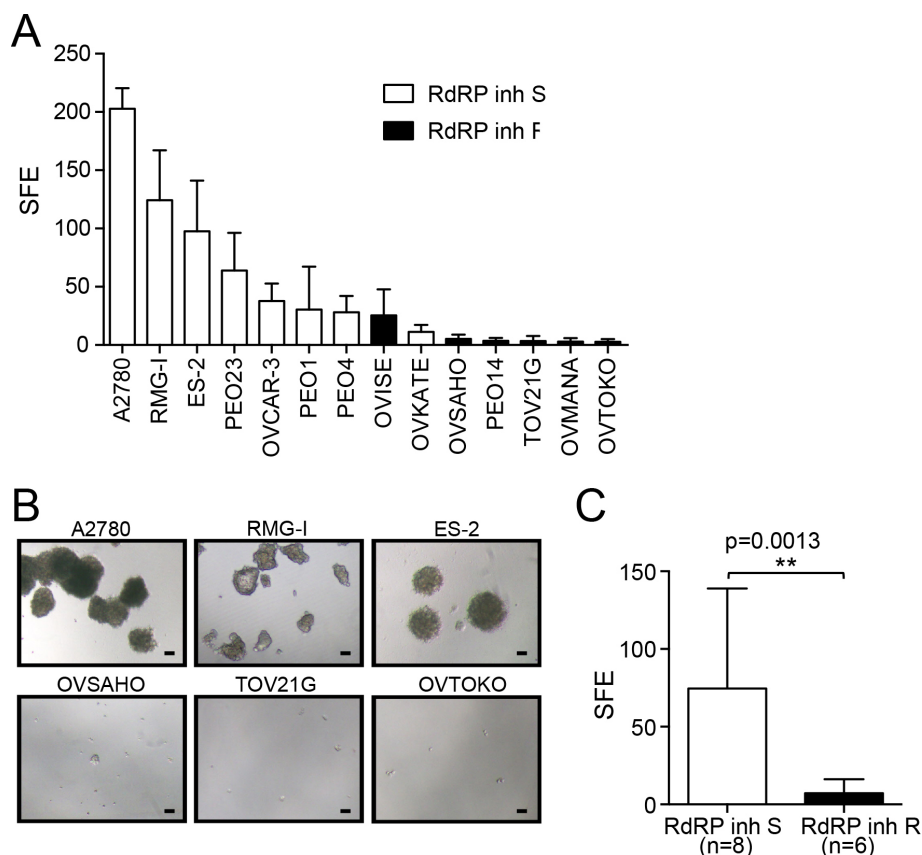


図2. RdRP 阻害剤に対する感受性とスフェロイド形成能.

A) RdRP 活性阻害剤に対する感受性の高い細胞ほど、スフェロイド形成能が高い. 白 (RdRP inh S): RdRP 活性阻害剤感受性株, 黒 (RdRP inh R): RdRP 活性阻害剤抵抗性株. B) スフェロイド形成の写真. C) RdRP 活性阻害剤感受性とスフェロイド形成能の相関 (Student's t 検定). (PLOS ONE³⁾より改変, 引用)

考 察

卵巣がん細胞株を用いて TERT 発現量と RdRP 阻害剤への感受性, スフェロイド形成能によるがん幹細胞性に関して検討した。その結果, TERT 発現量と RdRP 阻害剤への感受性, がん幹細胞性に関して正の相関が認められた。卵巣がんにおける標準的治療薬剤である CDDP に対する感受性と RdRP 阻害剤に対する感受性には全く相関は認めなかったことから, 卵巣がんにおいて, TERT-RdRP を標的とした新たな治療戦略の可能性が示唆された。また, 卵巣がんにおいて, TERT-RdRP を介してがん幹細胞の機能維持されている可能性が示唆された。今後は, 卵巣がんにおける TERT 発現量と RdRP 活性の直接的な相関, 幹細胞因子との相関などに関して解析をすすめる。

文 献

- 1) Maida, Y., Yasukawa, M., Furuuchi, M., Lassmann, T., Possemato, R., Okamoto, N., Kasim, V., Hayashizaki, Y., Hahn, W. C. & Masutomi, K. : An RNA dependent RNA polymerase formed by TERT and the RMRP RNA. *Nature*, **461** : 230-235, 2009.
- 2) Okamoto, N., Yasukawa, M., Nguyen, C., Kasim, V., Maida Y., Possemato, R., Shibata, T., Ligon, K. L., Fukami, K., Hahn, W. C. & Masutomi, K. : Maintenance of tumor initiating cells of defined genetic composition by nucleostemin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **108** : 20388-20393, 2011.
- 3) Yamaguchi, S., Maida, Y., Yasukawa, M., Kato, T., Yoshida, M. & Masutomi, K. : Eribulin mesylate targets human telomerase reverse transcriptase in ovarian cancer cells. *PLoS ONE*, **9** : e112438, 2014.