

【目的】 RNA 結合蛋白 (RBPs)、特に heterogeneous ribonucleoproteins (hnRNPs) は RNA の安定化やスプライシングの制御、分解、核内外の輸送、翻訳など発生や分化、組織の形成において極めて重要な機能を持っていることが知られている。一方で hnRNP A1 や A2B1 など複数の hnRNPs は細胞増殖やアポトーシスを制御することで癌細胞の進展に関与していること、また hnRNP A1 や E2 はマイクロ RNA (miRNA) の結合標的となりその蛋白機能が障害を受けることが報告されている。しかしながらどの hnRNPs が癌の発育に関連深いのか、またその hnRNP の結合パートナーとなる miRs や mRNAs は明らかではなかった。本研究では、腫瘍促進的に働きかける hnRNPs を網羅的に明らかにし、その hnRNPs を介した miRNAs や mRNAs などの RNA Regulation と癌促進の関連を検討することを目的とした。

【方法】 ヒト大腸癌細胞株である HCT116 に siRNA を導入し、細胞増殖能への影響を評価した。また、蛋白質質量の変化は Western blotting 法、mRNA の発現量変化は RT-PCR 法により定量化した。hnRNP A0 と結合する miRNA および mRNA は RNA 免疫沈降法とマイクロアレイ解析およびトランスクリプトーム解析を組み合わせることで網羅的に同定した。死細胞は TUNEL 染色により染色した。データは ANOVA および Student-t 検定により検定し、p 値が 0.05 未満を有意な差と判定した。

【結果】 癌の発育に深く寄与する hnRNPs として hnRNP A0 を新たに同定し、hnRNP A0 が大腸癌細胞株や大腸癌検体の癌組織において過剰に発現していることを明らかにした。また、hnRNP A0 が癌細胞のアポトーシスを強く抑制していることで腫瘍促進的に働きかけていること、さらに、hnRNPs に結合する miRNAs や mRNA を網羅的に明らかにし、PAQR7、OPN3、RAB3GAP1、NUDT12 mRNA の安定化を介して大腸癌細胞にアポトーシスを抑制することを初めて証明した。

