

## 2020 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	<b>卵巣がん特異的非コード RNA の新規同定 及び機能解明と臨床応用</b>
キーワード	①卵巣がん、②長鎖非コード RNA、③細胞死

### 研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	タケイワ トシヒコ 竹岩 俊彦	所属等	東京都健康長寿医療センター研究所 老化機構研究チーム システム加齢 医学研究 研究員
プロフィール	京都大学理学部理学科生物物理学系卒業、同大学院理学研究科生物科学専攻修士課程および博士後期課程修了（いずれも大野 睦人研究室）、理学博士。 京都大学ウイルス・再生医科学研究所（旧京都大学ウイルス研究所）、埼玉医科大学医学部ゲノム応用医学（旧埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 遺伝子情報制御部門）でポスト・ドクター（研究員）として勤務。現在は東京都健康長寿医療センター研究所 老化機構研究チーム システム加齢医学研究に研究員として所属し、老化の分子機構及び女性がんの研究に従事している。		

### 1. 研究の概要

本研究は卵巣がんの悪性化に関与する新規的非コード RNA を同定し、その作用機序を解明して卵巣がんの新規診断・治療方法の開発に貢献することを目的とした。研究者の所属教室では、倫理基準を満たす複数症例からの卵巣がん臨床検体を用いた RNA シーケンス解析から、正常部分の卵巣組織に比較して卵巣がんが高発現する機能未知の非コード RNA を複数同定している。本研究では、その中で卵巣がんにおいて最も高発現していた新規長鎖非コード RNA（特許申請中のため仮に **RNA-X** とする）に注目し、卵巣がん細胞培養系およびマウス移植腫瘍系を用いて機能解析を行った。本研究により、**RNA-X** の発現抑制は卵巣がん増殖を有意に阻害すること、**RNA-X** 特異的 siRNA 核酸製剤は卵巣がん治療に臨床応用できる可能性があること（特許申請中）を見出し、論文投稿準備中である。

### 2. 研究の動機、目的

婦人科がんのひとつである卵巣がんは女性性器がんでもっとも死亡数が多く、罹患数と死亡数はともに増加傾向にある。卵巣がんは自覚症状に乏しく、予後不良の進行がんとして発見されることが多いことが臨床上的問題であった。さらに、卵巣がんは多様な組織型を有し、外科的腫瘍切除後に化学療法を施行しても再発例が多いことから、卵巣がんの早期発見のための新規バイオマーカー、および標準的治療に代わる新規治療のための分子標的の同定が強く求められている。がんの新規診断・治療標的の探索は従来タンパク質を主な対象としておこなわれてきたが、近年タンパク質をコードしない RNA（非コード RNA）がタンパク質や核酸と複合体を形成して機能することで、様々な生命現象や、がんを含む疾患で重要な役割を果たすことが明らかになってきた。非コード RNA はがんの診断・治療標的の候補としても注目されている。しかしながら、卵巣がんの病態に関わる非コード RNA の機能は未だ十分に解明されていない。そこで本研究では卵巣がんの悪性化に関与する新規非コード RNA を卵巣がん臨床検体を用いて同定し、その作用機序を解明することにより卵巣がんの新規診断・治療法の開発につながる成果を上げることを目指した。

### 3. 研究の結果

研究者の所属教室では、倫理基準を満たす複数症例からの卵巣がん臨床検体を用いた RNA シーケンス解析から、正常部分の卵巣組織に比較して卵巣がんで高発現する機能未知の非コード RNA を複数同定している。本研究では、その中で卵巣がんにおいて最も高発現していた新規長鎖非コード RNA（特許申請中のため仮に **RNA-X** とする）に注目し、**RNA-X** の卵巣がんにおける機能解析を行った。

複数の卵巣がん細胞において、**RNA-X** 特異的 siRNA 核酸製剤により細胞増殖が有意に抑制され、アポトーシスが亢進した。一方、卵巣がん細胞に **RNA-X** の過剰発現を行うと、有意に増殖が促進された。**RNA-X** 特異的 siRNA 核酸製剤は、さらに卵巣がんマウス皮下移植腫瘍に導入することにより、コントロール核酸製剤に比較して、有意に腫瘍増殖を抑制することに成功し、臨床応用への可能性を示すことができた。

### 4. 研究者としてのこれからの展望

本研究で同定した卵巣がん特異的非コード RNA については、卵巣がん臨床検体において発現相関する遺伝子ならびにシグナル経路をさらに詳細に解析し、**RNA-X** のがんにおける多面的な機能について明らかにしていきたい。**RNA-X** の他にも卵巣がんで高発現する非コード RNA を同定しているので、それらについても卵巣がん診断・治療に有用であるかを、がん臨床検体およびがん細胞・動物モデルを用いて解析を進めていきたい。また、非コード RNA は RNA 結合蛋白質と複合体を形成して機能することから、RNA 結合蛋白質の卵巣がんにおける役割についても研究を進めていきたい。

### 5. 社会（寄付者）に対するメッセージ

本研究により、卵巣がんの進行に重要な役割を担うと考えられる新しい RNA を発見し、卵巣がんに対する新しい診断マーカーおよび治療のターゲットとして有用である可能性を示すことができた。本研究に際し、貴重な奨励金の助成をいただけたことに感謝するとともに、この研究成果が、卵巣がんや他のがんにおける新しい診断・治療に早く臨床応用できるように、引き続き臨床に近いがんモデルを用いて、RNA の役割を詳細に検討していきたいと考えている。