

# がん細胞における *EZH2* 遺伝子高発現機構の解析

2009 年 3 月修了 先端生命科学専攻 がん先端生命科学分野

学生証番号 47-076539 常田 啓太

指導教員 落合 淳志

キーワード： *EZH2*, がん, 遺伝子発現調節, Elk-1

## < 序論 >

がん細胞は正常細胞と比べ多くの遺伝子の発現が変化している。遺伝子の発現が変化する仕組みには点突然変異によっておこる発現変化と、塩基配列の変化を伴わずに遺伝子発現パターンを変化させるエピジェネティクスによる制御機構があり、細胞のがん化においてはその両方が働いている。エピジェネティクスによる制御機構の主要なものとして DNA のメチル化やヒストンタンパク質のメチル化・アセチル化等のヒストン残基修飾が知られている。DNA のメチル化やヒストン修飾によってクロマチン構造が変化してヘテロクロマチンが形成されると、その領域にプロモーター配列が存在する遺伝子は転写が抑制され、DNA・ヒストンの修飾が変えられ、ユークロマチンとならない限り発現が抑えられ続ける。こうして細胞の分化やがん化において遺伝子発現が制御され、その形質は細胞分裂後も維持され続ける。

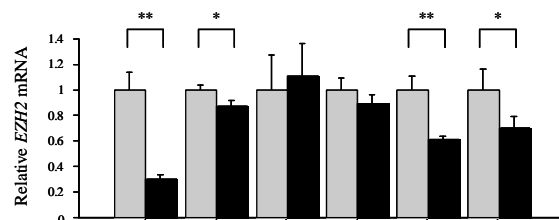
*EZH2* はポリコムタンパク質と呼ばれる遺伝子発現調節タンパク質複合体の一員としてエピジェネティックな遺伝子発現調節に関与している。*EZH2* はヒストン H3 コアタンパク質の 27 番目のリジンをメチル化し、その領域にある遺伝子の転写を抑制する。これまでに *EZH2* は胚の発生に関わる遺伝子や細胞増殖に関わる遺伝子などを発現調節していることが分かっている。さらに種々のがんで *EZH2* の発現が高くなっているとともに、がん患者の予後の悪さと *EZH2* の高発現が相関するという報告が数多くなされている。しかしながら、*EZH2* の発現調節の機構についてはあまり報告されておらず、がん細胞における *EZH2* の高発現のメカニズムは明らかになっていない。本研究ではがん細胞における *EZH2* の高発現調節機構を明らかにすることを目的とした。

## < 結果 >

### (1) 各種阻害剤による *EZH2* mRNA の発現変化

がんにおける *EZH2* の発現変化をもたらす因子を探索するため、がんで活性化することが知られているシグナル伝達経路を阻害し、*EZH2* mRNA 発現量を解析した。各種阻害剤処理に対しての *EZH2* mRNA 発現量の変化は細胞株ごとに異なっており、このことから *EZH2* mRNA の発現は複数のシグナル伝達経路によって調節されることが分かった。中でも MEK を介する経路と PI3K を介する経路は複数のがんで共通して *EZH2* の発現亢進に影響を与えていることが示唆された。(図 1)

U0126 : MEK inhibitor



LY294002 : PI3K inhibitor

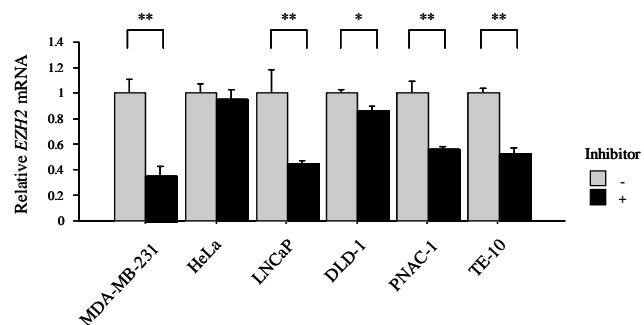


図 1. 各種がん細胞株に対する MEK/PI3K 阻害剤の効果

## (2) *EZH2* 遺伝子上流のプロモーター解析

がんにおける *EZH2* の転写亢進をもたらす因子を特定するため、*EZH2* 遺伝子上流 -2874 ~ +599 bp 領域 (転写開始点を +1 とする) のプロモーター解析を行った。*EZH2* 遺伝子の主なプロモーター活性は -696 ~ -9 bp の間にあることが分かり、その領域を解析すると MAPK 経路下流の転写因子 Elk-1 の結合配列が含まれていた。(図2)

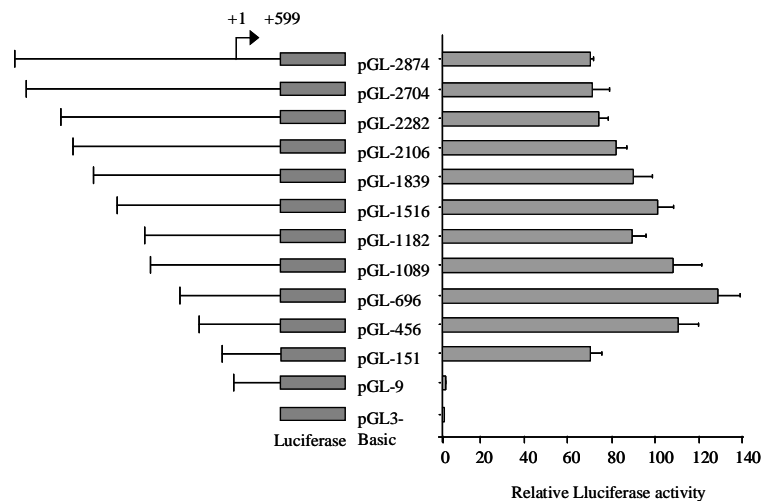


図2. *EZH2* 遺伝子上流のプロモーター解析

## (3) Elk-1 による *EZH2* mRNA 発現量への影響

Elk-1 が *EZH2* mRNA の発現調節に関与するかを調べるため、各細胞株に Elk-1 に対する siRNA を導入し Elk-1 をノックダウンした状態での *EZH2* mRNA 発現量を解析した。MEK 阻害剤により *EZH2* の発現が抑制される細胞株では、Elk-1 ノックダウンによっても *EZH2* の発現が抑制される傾向があることが分かった。(図3)

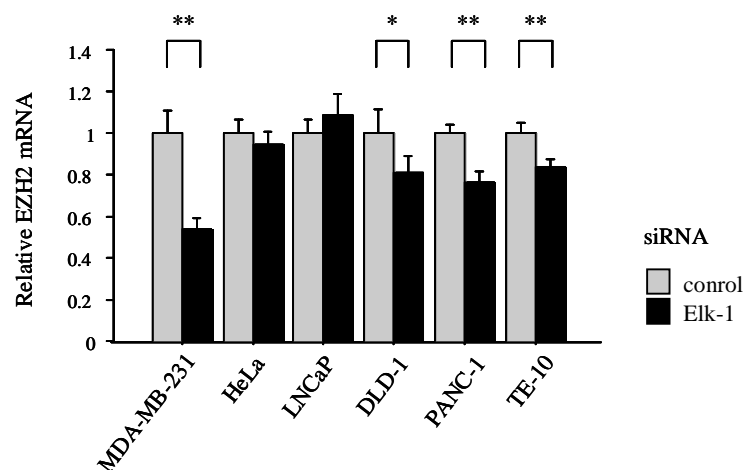


図3. 各種がん細胞株に対する Elk-1 ノックダウンの効果

## < 考察 >

本研究の解析により、*EZH2* 発現量は複数のシグナル伝達経路によって調節されることを明らかにした。このことから *EZH2* は細胞の様々な反応において転写調節がなされ、細胞の形質変化や働きに広く関与していることが推察される。また、*EZH2* 遺伝子の主なプロモーター活性は -696 ~ -9 bp の間にあることを見出し、*EZH2* が MAPK の下流である Elk-1 によって発現調節を受けることを明らかにした。このことから様々な細胞外刺激によっても *EZH2* が発現亢進し得るのではないかと考えられる。これらの結果から、がんにおける *EZH2* 高発現は多数のシグナル伝達経路によって制御されることを示唆するものであり、それらによって細胞の種類を問わず、*EZH2* の高い発現状態を保っているのではないかと考えられる。また、Elk-1 を介し様々な刺激で *EZH2* の発現が亢進すること自体が細胞のがん化をもたらす一つの要因になっているのかもしれない。