

平成 30 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20972

研究課題名(和文)放射線治療新規非コードRNAマーカー開発研究

研究課題名(英文)Study on the development of lncRNA biomarkers in radiation therapy

研究代表者

宮川 隆(Miyagawa, Ryu)

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：20721939

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：非侵襲性の特徴がある放射線治療はがん治療で重要性が増しています。本研究は、タンパク質の鋳型とならない非コードRNA(non-coding RNA; ncRNA)をターゲットにして放射線治療の新規マーカー研究確立を目的としました。治療モデルとして、放射線を照射した各種がん由来培養細胞を用いました。まず定量PCRを用いた解析により、発現変動するncRNAをいくつか同定しました。また、FISH法やIF法を用いて、局在化するncRNAやタンパク質も同定出来ました。ただ、免疫沈降法やフィルター結合法を用いたものの、これらのncRNAとタンパク質間での相互作用を確認することは出来ませんでした。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to elucidate the new mechanisms of radiation-responsive non-coding RNA (ncRNA) for the establishment of a new biomarker in radiation therapy. I used X-ray-irradiated cancer-derived cultured cells. First, I identified the expression change of some ncRNAs by qPCR. Concurrently, I also identified the localization change of some ncRNAs and some proteins by FISH and IF methods. But I was not able to identify the interaction of those ncRNAs with proteins.

研究分野：分子生物学、細胞生物学、放射線生物学

キーワード：がん 放射線 放射線治療 バイオマーカー 非コードRNA

1. 研究開始当初の背景

臓器を残しつつがん根治へとつなげることが可能な非侵襲性という特徴がある放射線治療はがん治療分野で近年、重要性が増しています。研究開始当初から比べるとその進歩も珍しく、がんが存在する領域だけに放射線を集中的に照射できるような治療法も開発されてきています。こういった流れの中で、治療を効率よく行うためのバイオマーカー確立が必要とされてきています。タンパク質のマーカー候補に関してはこれまでの研究で多くの候補が同定されてきましたが、本研究ではこれまであまり注目されてこなかった非コード RNA(non-coding RNA; ncRNA) をターゲットにしました。DNA にはタンパク質をコードする遺伝子部分と非遺伝子部分(非コード部分)とが存在します。タンパク質をコードする遺伝子部分の割合は生物が高度になるに従い逆に減っていき、非コード RNA 部分のほうは増えていくことがわかっており、ヒトにおいては DNA 上の約 98%を占めることもわかっています。ヒトの高度な機能発揮のためには非コード部分のほうが重要であることが示唆されてきています。そこから多数の RNA が作られてきていて、それらが ncRNA と呼ばれています。ncRNA はタンパク質の鋳型とならないものの、RNA のまま生体内に存在し、様々な機能を担っているのではないかと考えられているものです。また最近では、タンパク質の鋳型となる mRNA よりも ncRNA のほうがより多くのものが生体内で作られてきていることもわかっています。ncRNA が複雑な機能を担っている可能性が示唆されてきております。加えて、遺伝子部分からも多くの ncRNA が作られてきていることも解明されてきたことでますます ncRNA の重要性に注目が集まってきています。こういった背景もあり、研究開始当初では、放射線生物学研究分野において ncRNA を切り口にしていく研究はあまり多くはなく、タンパク質では

なく、むしろヒトにおいて多様な機能を持っているであろうことが推測される ncRNA をがん放射線治療のためのバイオマーカーとして応用することを目指す研究が重要だと考えました。

2. 研究の目的

本研究はタンパク質の鋳型とならない ncRNA をターゲットにして放射線治療の新規マーカー研究確立を目的としました。がん治療の中で、臓器を残したままがん根治を目指すという非侵襲性の特徴を持つ放射線治療が注目されていますが、高線量の放射線照射による副作用の問題や完全な効果の発揮などにはまだ個人差があります。放射線治療の効果向上のため、放射線照射前に検査によって放射線の治療効果を予測できたり、照射後に効果を経過観察により見積もることができる新規バイオマーカー確立が必要とされています。

3. 研究の方法

まず初手として熱ショックタンパク質を用いて、細胞に照射するのに適切な放射線量を見積もりました。その後、その線量群を臨床的に放射線治療適応されている各種がん(子宮頸がん、肺がん、乳がんなど)由来細胞に照射し、定量 PCR を用いた解析により、発現変動する ncRNA を探しました。併せて、ウェスタンブロッティング法により、同様に変動するタンパク質因子を探しました。また、FISH 法や IF 法を用いて、放射線照射前後で局在変化する ncRNA やタンパク質を見つけました。その後、免疫沈降法やフィルター結合法を用いて、これらの ncRNA とタンパク質間の相互作用解析を試みました。

4. 研究成果

定量 PCR を用いた解析により、発現変動する ncRNA をいくつか同定しました。併せて、ウェスタンブロッティング法により、同様に変動するタンパク質因子をいくつか見つけま

した。また、FISH 法や IF 法を用いて、局在
変化する ncRNA やタンパク質も同定出来まし
た。ただ、免疫沈降法やフィルター結合法を
用いたものの、実験自体がうまくいかず、結
果としてはこれらの ncRNA とタンパク質間
での相互作用同定には至りませんでした。より
詳細な条件検討が必要という結論に至りま
した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に
は下線)

〔雑誌論文〕(計 4 件)

片野 厚人、宮川 隆(責任著者)、山下 英
臣、中川 恵一

“ X線照射ストレスによるメチオニン tRNA の
細胞内応答 ”

Radiat. Biol. Res. Commun. 53 (1), 1-12
(2018) 査読あり

Atsuto Katano, Ryu Miyagawa (責任著者),
Reiko Kobayashi, Hideomi Yamashita,
Teepei Morikawa, Akira Sakumi, Yuki Tamari,
Masashi Fukayama, Kuni Ohtomo, Keiichi
Nakagawa

“ Granule formation of elongator-specific
methionine transfer RNA caused by X-ray
irradiation in non-small lung carcinoma
cell line (NCI-H1299). ”

Bioimages. (25), 1-6 (2017) 査読あり

Yuki Tamari, Yujiro Kuroda, Ryu Miyagawa,
Kanabu Nawa, Akira Sakumi, Naoko Sakata,
Nozomi Mizushima, Osamu Sakura, Yumi
Iwamitsu, Kazuhisa Takemura, Keiichi
Nakagawa

“ A report that Fukushima residents are
concerned about radiation from Land, Food,
and Radon. ” J. Radiat. Res. 12 (5),
3066-3074 (2016) 査読あり

Keiichi Nakagawa, Yuki Tamari, Ryu
Miyagawa

“ Fukushima: ce qui s ’ y passe vraiment ”
Association pour les Techniques et les
Sciences de la Radioprotection, no3, 18-22
(2016) 査読あり

〔学会発表〕(計 1 件)

宮川隆

“ 放射線生物学研究最前線 ”

平成 28 年度日本アイソトープ協会・放射線
安全取扱部会年次大会「シンポジウム (最
先端のがん治療と研究)」、鎌倉、2016 年度
11 月 11 日 13 時-14 時 30 分 (招待講演)

〔その他〕

ホームページ等

東京大学医学部附属病院放射線科放射線
治療部門

<http://u-tokyo-rad.jp/staff/physics.htm>
↓

宮川 隆個人に関する Wikipedia ページ

<https://ja.wikipedia.org/wiki/宮川隆>

薬リスト個人ページ

http://kusulist.com/index/member_detail/20

文部科学省科学研究費新学術領域研究

「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活
動」内の日本を代表するがん研究者に最年
少で選出、

[http://ganshien.umin.jp/research/spotl
ight/miyagawa/index.html](http://ganshien.umin.jp/research/spotlight/miyagawa/index.html)

日本の研究.com

[https://research-er.jp/researchers/view
/330035](https://research-er.jp/researchers/view/330035)

宮川隆の学術コラム

[https://rikunabi-yakuzaishi.jp/article/
column/](https://rikunabi-yakuzaishi.jp/article/column/)

受賞

優秀教育セミナー演者選出

文部科学省がんプロフェッショナル養成基
盤推進プラン「がん治療のブレイク スルー
を担う医療人育成(東京大学・横浜市立大
学・自治医科大学・東邦大学)」 2017年3
月

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮川 隆(MIYAGAWA Ryu)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号:20721939