

奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2024 年度【基礎】

受賞者氏名（所属先）：町谷 充洋（国立がん研究センター研究所

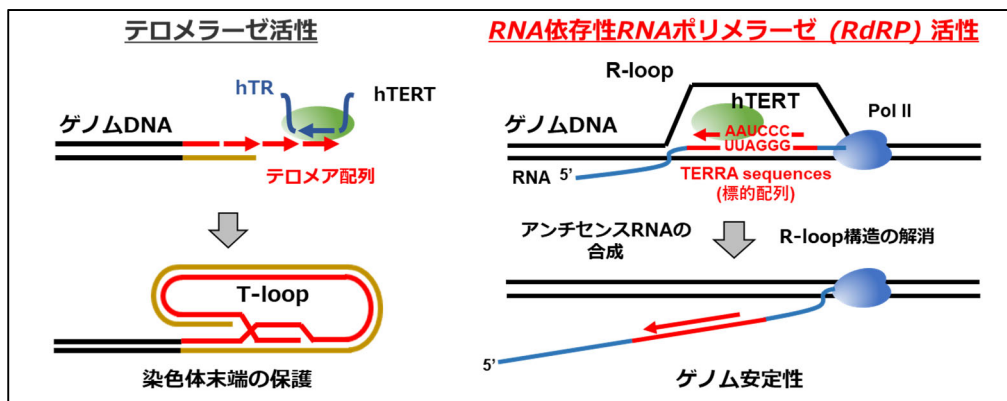
がん幹細胞研究分野）

受賞課題：RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性によるゲノム安定性制御機構の解明



【研究内容紹介】

テロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT) は、がん細胞の染色体末端テロメア構造を維持しているため、抗がん戦略の重要な分子標的と考えられてきました。そのため、これまでに世界中のがん研究者が、テロメラーゼを阻害する抗がん剤の開発を進めてきましたが、有望な抗がん剤の開発には至っていません。一方で、骨や筋肉などにできる腫瘍である肉腫などは、このテロメラーゼに頼らず、相同組換えによるテロメア維持機構 (Alternative Lengthening of Telomeres: ALT) によりテロメア長を維持しているため、hTERT はその分子標的として認識されてきませんでした。これまでに、申請者のグループは、リン酸化された hTERT が RdRP 活性を有することや、リン酸化された hTERT による RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性 (RdRP 活性) が多様ながんの増殖能、悪性度に関わることを明らかにしてきましたが (Nat. Commun. 2020 他)、その後の研究で、テロメラーゼ活性のない肉腫系悪性腫瘍でもリン酸化 hTERT が発現し、RdRP 活性を示すことや、リン酸化 hTERT は、液-液相分離機構を介して、RNA 合成や RNA プロセッシングに関わる核内構造体である核スペckルに局在することを明らかにしました。そこで、hTERT に結合する RNA を詳細に解析したところ、hTERT が RNA:DNA ハイブリッドから成る核酸構造“R-loop 構造”に結合し、R-loop 構造に含まれる RNA に対してアンチセンス RNA を合成することで、R-loop



解消に働くことを見出しました。以上の結果から、hTERT は、その RdRP 活性を介して、R-loop を制御し、ゲノム安定性

に寄与するという、これまでに全く知られていない RdRP による R-loop 制御機構を明らかにしました。

さらに、肉腫における RdRP 活性の生理学的意義をさらに解析するために、ゲノム編集により RdRP 欠損細胞株を作製し、肉腫系悪性腫瘍における hTERT の機能欠損が抗腫瘍につながることを見出しました。また、この RdRP 欠損細胞を用いた CRISPR スクリーニングを実施したところ、驚くべきことに、RdRP と FANC/BRCA 遺伝子の阻害が合成致死につながることを発見しま

した (Machitani *et al.*, *Nat Cell Biol*, 2024)。本研究結果は、肉腫のような非上皮系悪性腫瘍だけでなく、BRCA/FANC 遺伝子変異がんに対しても、RdRP 阻害による新規治療法の開発につながることを期待されます。

