

RNA 転写の終わりとがん細胞の増殖の密な関係

～転写と複製の衝突を誘導するがん治療戦略への発展に期待～

国立大学法人九州大学
公益財団法人がん研究会

ポイント

- ① 機能的な遺伝子発現には、RNA 転写がゲノム上の正しい位置から開始し、適切な位置で終結する必要がありますが、開始と比較して終結制御は研究が進んでいませんでした。本研究では、転写終結がいかに細胞の機能維持に重要であるかを明らかにしました。
- ② 転写開始直後に重要な因子として知られていた因子 NELF を欠失させると、転写終結が乱れることと、該当ゲノム領域での DNA 複製効率が低下し、細胞増殖の停止が観察されました。本研究ではさらに踏み込んで、転写終結と細胞増殖の関連を詳細に明らかにしました。
- ③ これらの知見は、転写終結と細胞増殖の関係を理解する基盤となり、将来的ながん研究や創薬標的探索につながることで期待されます。

概要

ゲノムには生物の設計図となる遺伝情報が含まれています。ヒトゲノムは一細胞あたり約 30 億塩基対と膨大で、その中におよそ 2 万個の遺伝子がコードされています。しかし、1 つの細胞が特定の性質や機能を保つために主に使う遺伝子はその一部（数千～多くても 1 万程度）で、RNA ポリメラーゼ II（Pol II）はその細胞に必要な遺伝子を DNA 上で読み取り、RNA として写し取り（転写）します。1 つの遺伝子として転写される範囲は多くが数万塩基対程度で、「読み始め（開始）」と「読み終わり（終結）」が決まっています。Pol II が異常な位置で転写の開始や終結を起こさないよう、複数の因子によって精密に制御されています。しかし、がん細胞においては転写制御の破綻がみられることが知られており、その多くが、がんの増殖にとって都合の良いように変化しています。しかし、転写制御がいかに細胞増殖に関連するのか、その分子メカニズムは未だによくわかっていません。

今回、九州大学生体防御医学研究所の野島孝之准教授のグループ（中山千尋大学院生と Qi Fang 博士研究員）、公益財団法人がん研究会がん研究所の大学保一プロジェクトリーダーのグループ、英国レスター大学の Michael Tellier 講師のグループ、および米国 Northwestern 大学の Ali Shilatifard 教授のグループで構成される国際研究チームは、新規の転写終結因子を発見し、さらに転写終結制御の破綻が細胞増殖を停止させる分子メカニズムを明らかにしました。本研究では、複数の転写因子に着目し、大腸がん由来の培養細胞を用いて、新生 RNA 解析（※1）により転写プロファイルを明らかにしました。その結果、転写抑制因子 NELF を消失した細胞では、本来の遺伝子の終結位置を乗り越えて Pol II が転写を続ける「転写終結破綻」が起きることを発見しました。さらに、止まらなくなった Pol II は本来 Pol II が転写をすることが想定されていない領域にまで侵入することで、DNA 複製を阻害し、結果的に細胞増殖が停止することを見出しました。本成果は、今まで知られていなかった NELF の転写終結における役割を明らかにし、NELF が転写と複製の衝突を防ぐ役割を持つことを示しました。がん細胞は特定の転写制御に強く依存する場合があります。この依存性は治療標的の候補になり得ます。今後は、どのタイプのがんで NELF への依存が強いのか、NELF や関連因子を操作したときに正常細胞への影響をどこまで抑えられるのか、といった点を検証することで、転写と複製の衝突を抑える新しい治療戦略の基盤につながることで期待されます。

本研究成果は欧州分子生物学機構が出版するドイツの科学雑誌、EMBO Reports に [2026 年 2 月 20 日（金）午後 7 時（日本時間）] に掲載されました。

研究者からひとこと：

私たちのラボは、転写装置 Pol II から産生されたばかりの RNA（新生 RNA）に注目し、オリジナルの解析法を用いて RNA 転写の制御機構を研究しています。本研究では、大規模転写解析の専門家である Michael Tellier 講師と DNA 複製の専門家である大学保一プロジェクトリーダーとの共同研究により、転写終結の乱れが DNA 複製や細胞周期に影響することを明らかにしました。転写の基本原理解は多くが解明されてきた一方で、がん、老化、ウイルス感染といった細胞ストレスで生じる「転写制御の破綻」が細胞全体の機能にどう波及するのかは、まだ分からない点が多いと考えています。今後も、転写の異常が細胞運命に与える影響を、分野横断的に解き明かしていきたいです。将来的に病気の治療法への応用につながることを期待しています。（野島 孝之）

【研究の背景と経緯】

細胞のがん化や老化には、ゲノム構造の変化、遺伝子変異に伴うタンパク質機能の異常、ミトコンドリア機能の低下など、さまざまな要因が関与することが知られています。一方、ここ数年の研究から、RNA 転写制御の異常が細胞機能の変化と関連することが報告され、転写という過程そのものが改めて注目されるようになってきました。ただし、これまで注目が集まりやすかったのは、転写の開始がどのように制御されるか、あるいは RNA 合成がどの程度の速度で進むかといった「転写開始」や「転写伸長」に関する研究でした。これに対して、転写がどこで止まるべきか（転写終結）の制御は、相対的に十分に理解されていませんでした。その背景には、ヒトゲノムプロジェクトにより明らかになった「遺伝子の領域」と、Pol II が実際に RNA の合成を止める位置（転写終結位置）が一致せず、転写終結位置を網羅的に捉える技術的な難しさがあったからです。本研究では、複数の転写因子を欠失した条件で、新生 RNA 解析手法により転写終結位置を網羅的に調べました。驚いたことに NELF の欠失により、転写の終結制御が破綻し、本来の範囲を超えて大規模な転写の伝播が生じていることがわかりました。

転写が本来の範囲を越えて進むことは、DNA 複製の観点からも望ましくない可能性が指摘されました。本研究チームの大学保一プロジェクトリーダーは、DNA 複製の開始領域とゲノムの転写活性が相互に排他的であることを明らかにし、転写と複製の「棲み分け」がゲノム情報の安定性に重要であることを示唆していました。実際に、Pol II がゲノム上で停滞したり、転写と複製が同じ DNA 上で干渉し合ったりすると、転写と複製の衝突が生じ、細胞に大きな負荷やゲノム不安定化につながり得ることが報告されていました。

そこで、本国際研究チームの共同研究により、転写終結制御が破綻した細胞において、DNA 複製への影響を詳しく調べ、細胞増殖機能との関連の解明に取り組みました。

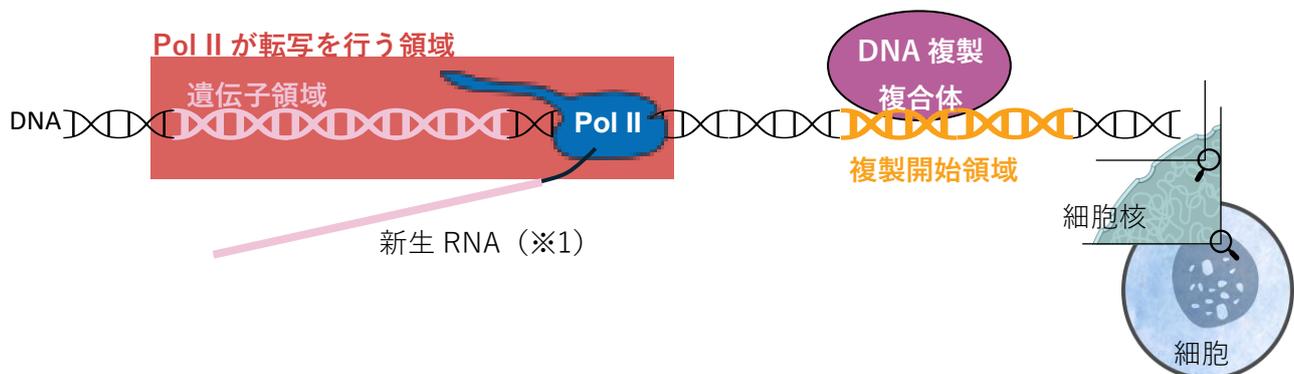


図 1. 遺伝子領域と RNA 転写領域、DNA 複製領域の棲み分け

【研究の内容と成果】

本研究グループはまず、11種類のがん組織と対応する正常組織のトランスクリプトーム解析（※2）を行い、Pol II の転写制御因子や細胞周期制御因子の遺伝子発現が、がんと正常でどのように変化しているかを調べました。その結果、11種類のがん種の中でも大腸がんにおいて、転写開始の制御に関わる因子として知られる NELF の遺伝子発現が、正常大腸組織と比べて約2倍に増加していることが分かりました。さらに大腸がんでは、細胞増殖を抑える因子の発現が低下していました。これらの結果は、大腸がんにおいて NELF の高発現が、増殖に有利な転写・細胞周期の状態と関連する可能性を示唆します。

次に本研究グループは、ヒト大腸がん由来の培養細胞株において NELF を人為的に欠失させ、細胞増殖や細胞周期（※3）に与える影響を調べました。その結果、NELF を失った細胞は増殖が著しく低下し、細胞周期解析では S 期に進む細胞が減少して G1 期に偏る変化が見られました。これは、G1 期から S 期への移行が進みにくくなることを示しています。

この増殖低下の原因を探るため、本研究グループは新生 RNA 解析により、転写の状態を詳しく解析しました。すると、NELF 欠失による変化は転写開始周辺にとどまらず、大規模な転写終結の乱れを引き起こしていることが明らかになりました。さらに、遺伝子間領域にある複製開始領域まで転写が進行し続けることによって、転写装置 Pol II と DNA 複製に関わる因子群（PCNA や MCM2）が近づき、DNA 複製の効率を下げる要因となることが分かりました。これらの結果から、NELF 欠失によって転写と複製が同じゲノム上で干渉しやすい状態が作られ、DNA がダメージを受ける可能性が示唆されました。実際に、NELF 欠失細胞では DNA 損傷レベルの増加が検出されました。以上から、NELF は転写終結の効率を促進する因子であり、転写と複製の衝突を抑えることで、細胞周期の進行とゲノム安定性の維持に寄与していると考えられます。

【今後の展開】

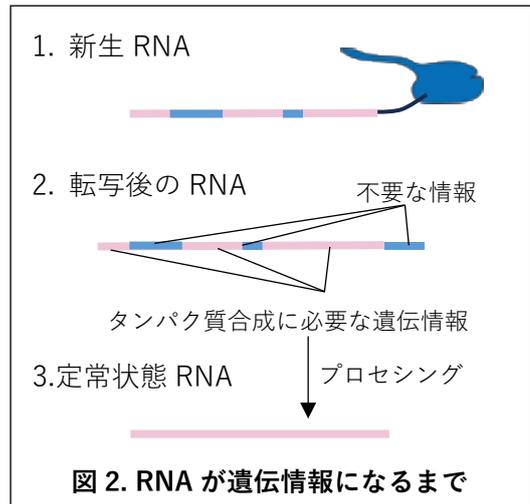
本研究成果は、転写終結の制御が細胞機能の維持と密接に関わる可能性を示すものであり、がん細胞や老化細胞における転写異常を理解する上で、転写終結という視点の重要性を提示します。今後、転写開始や伸長速度に加えて転写終結に着目した解析を進めることで、細胞機能の破綻に至る分子基盤の理解がさらに深まることが期待されます。

今回、がん組織と正常組織のトランスクリプトーム解析から、大腸がんでは NELF の発現が高い傾向が示されました。これらの所見は、大腸がん細胞が転写制御因子 NELF に依存して転写プログラムや増殖を維持している可能性を示唆します。本研究は、NELF が転写終結制御に関与することを明らかにするとともに、NELF を介した転写終結制御の破綻が DNA 複製や細胞周期に影響し得ることを示しました。これらの知見は、NELF および転写終結機構を、将来的ながん研究における治療標的の候補として検討するための基盤となることが期待されます。

【用語解説】

(※1) 新生 RNA 解析

細胞核の中で転写された直後の「生まれたばかりの RNA (新生 RNA)」を調べる方法。RNA は DNA から転写された後、さまざまなプロセッシングを受けて成熟し、定常状態 RNA となったのち、細胞質へ輸送され、その情報がタンパク質へと翻訳されます。プロセッシングを受けた後の定常状態 RNA を調べる方法 (トランスクリプトーム解析) では、転写の分子機構を明かにすることはできません。一方で、新生 RNA 解析では遺伝子の転写レベルやダイナミクスを直接的に捉えることが可能です。私たちのラボでは、mNET 法や POINT 法といった新生 RNA 解析法を独自に開発しています。



(※2) トランスクリプトーム解析

細胞や組織における、遺伝子転写産物の定常状態レベル (遺伝子発現量ともいいます) を網羅的に調べる方法。この点において、転写レベルを調べる新生 RNA 解析とは異なります。トランスクリプトーム (transcriptome) は、transcript (転写産物=RNA) と、全体を表すラテン語の接尾辞 -ome を組み合わせた言葉で、細胞の中で作られている RNA の“全体像”を指します。上述のように、ヒトの遺伝子はおよそ 2 万個存在しますが、細胞や組織ごとに転写される遺伝子の種類やその発現量も異なります。そのため、トランスクリプトーム解析は、細胞の性質を知る上で重要な手法の一つとなっています。特に正常組織とがん組織のトランスクリプトームデータを比較することで、がんの特徴を推測することができます。

(※3) 細胞周期

細胞が成長して DNA を複製し、2 つの細胞に分裂するまでの一連の流れ。細胞周期は大きく 4 つの段階に分かれます。G1 期は DNA 複製に向けて準備をする時期です。S 期は DNA を複製してコピーを作る時期です。G2 期は複製が終わった DNA を点検し、分裂の準備を整える時期で、M 期は実際に細胞が分裂して 2 つに分かれる段階 (核分裂と細胞質分裂) です。

【謝辞】

本研究は、英国 Royal Society ISPF UK-JAPAN (ICA/R1/231018)、英国 MRC (MR/W007002/1)、科研費 (JP19K24692, JP24K01957, JP23H02463, JP25KJ1964)、科学技術振興機構 (JST) 創発的研究支援事業 (JPMJFR2050, JPMJFR204X)、次世代研究者挑戦的研究プログラム (JPMJSP213600)、武田科学振興財団、内藤記念科学財団、アステラス病代謝研究会、上原記念生命科学財団、第一三共生命科学振興財団、新日本先端医療研究財団、金原一郎記念医学医療振興財団、三菱財団、住友財団、高松宮妃癌研究基金、ノバルティス科学振興財団、持田記念医学薬学振興財団、リカケンホールディングス、ならびに九州大学高深度オミクスサイエンスセンターからの支援を受けました。順不同。

【論文情報】

掲載誌：EMBO Reports

タイトル：NELF prevents transcriptional readthrough into DNA replication zones in cancer cells

著者名：Chihiro Nakayama, Qi Fang, Yasukazu Daigaku, Yuki Aoi, Shoko Ito, Mami Takahashi, Reo Shimatani, Tamiko Minamisawa, Yagiz Ozturk, Hiroshi Kimura, Ali Shilatifard, Michael Tellier, and Takayuki Nojima

D O I : 10.1038/s44319-026-00700-z

【お問合せ先】

<研究に関すること>

国立大学法人九州大学 生体防御医学研究所 准教授 野島 孝之（ノジマ タカユキ）

TEL：092-642-6295

Mail：nojima.takayuki.058@m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

国立大学法人九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

公益財団法人がん研究会

社会連携部 広報課

TEL：03-3570-0775 FAX：03-3520-0141

Mail：ganken-pr@jfc.or.jp