

ZNF750 は扁平上皮組織特異的な癌抑制遺伝子として機能する

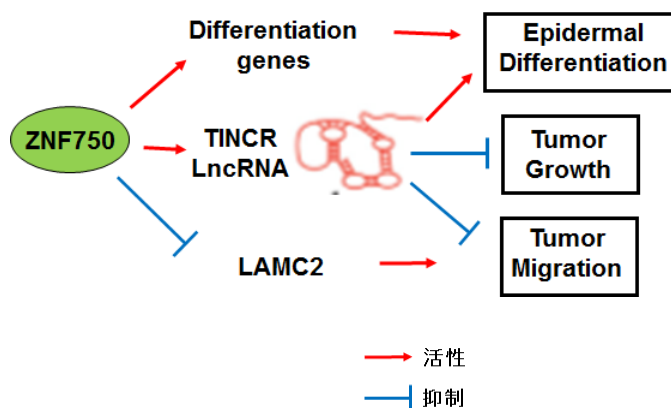
新学術創成研究機構

助教 羽澤 勝治

癌はゲノムの異常に基づく病気である。網羅的なゲノム解析から、癌細胞の多様な遺伝的・生物学的特徴が明らかとなりつつある。近年、食道扁平上皮癌 (Esophageal Squamous Cell Carcinoma: ESCC) における網羅的なゲノム解析から、Zinc Finger 750 (ZNF750) が ESCC 特異的に変異を示す遺伝子として報告された¹⁾。ZNF750 は C2H2 ドメインを介して DNA に結合する転写因子であるが²⁾、SCC における ZNF750 の機能は不明であった。本研究では、SCC における ZNF750 の機能と分子作用メカニズムについて明らかにした。

ZNF750 ゲノム解析の結果から、ESCC 同様に子宮、頭頸部、及び肺由来 SCC においても ZNF750 遺伝子に変異が認められ、大部分は C2H2 ドメイン周辺に認められた。また、SCC における ZNF750 発現量は正常組織と比べて低く、生存率にも影響していた。SCC 細胞に野生型 ZNF750 を導入すると増殖能・遊走能・細胞死抵抗性の低下と上皮分化遺伝子の発現上昇が認められたが、C2H2 変異型 ZNF750 はこのような機能を示さなかった。

さらに ZNF750 は (i) LncRNA の一つ TINCR を誘導し、癌細胞機能や分化遺伝子の発現を制御し、(ii) LAMC2 遺伝子の転写活性を制御して細胞遊走能を抑制した。以上より、ZNF750 は SCC 特異的な癌抑制遺伝子として機能することを明らかにした。



1) Lin DC., et al., (2014), Nat Genet, 46:467-73.

2) Boxer LD., et al., (2014), Genes Dev. 28:2013-26.