

## LINE-1レトロトランスポズンは、 がんの発生・進展に関わるか？



札幌医科大学内科学第一講座 篠村 恭久

### 1 はじめに

Long interspersed nucleotide factor-1 (LINE-1) は、ヒトゲノム内に最も豊富に存在する転位因子 (transposable element) である。転位因子には、DNA断片がゲノム上を移動する能力を持つトランスポズンとゲノム内に元の転位因子を残しながらコピーがゲノム上の他の部位に入り込む能力を持つレトロトランスポズンがある。レトロトランスポズンは末端の長い反復配列 long terminal repeat (LTR) の有無により LTR型レトロトランスポズンと非LTR型レトロトランスポズンに分類され、LINE-1は非LTR型レトロトランスポズンに分類される。LINE-1は、ヒトゲノムでは転位因子の中で最も多く存在し、ヒトゲノム全体の17%を占める。種々のがんにおいてLINE-1の低メチル化がみられることが報告されている。がんの発生・進展におけるがん抑制遺伝子プロモーターの過剰メチル化の意義は明らかになってきているが、レトロトランスポズンの低メチル化の役割は未だ明らかになっていない。

### 2 LINE-1は生理的にはどんな働きをしているのか？

LINE-1はORF1 (open reading frame 1) とORF2の2つの蛋白をコードする。ORF1は、RNA結合蛋白であり、ORF2はDNA鎖の途中を切断するエンドヌクレアーゼ活性と逆転写酵素活性を持つ (図1)。LINE-1の5'-UTR (非翻訳領域) にはCpG配

列を含むプロモーターが存在する。LINE-1は、プロモーター CpG がメチル化していない状態で発現し、メチル化すると発現がおこらなくなる。LINE-1 mRNA が発現すると ORF1蛋白と ORF2蛋白が産生される。LINE-1 mRNA と ORF1、ORF2は複合体を形成して核内に移行し、エンドヌクレアーゼと逆転写酵素により LINE-1がゲノム上の新たな部位に挿入される (レトロトランスポジション、レトロ転位) (図2)。LINE-1は胚細胞において活性化しており、発生初期に重要な役割を担っていると考えられている。LINE-1のゲノム上の挿入部位には個人差や種差が強いことから、個性や進化などの多様性の獲得に関わっていることが想定されている。体細胞の多くはLINE-1がメチル化により不活化していると考えられているが、神経系細胞においては神経幹細胞から神経細胞へ分化する過程でLINE-1が活性化し、LINE-1がレトロ転位することが明らかになっている。LINE-1がレトロ転位することによって神経細胞の分化に必要な mRNA やノンコーディング RNA が発現すると考えられている。LINE-1のレトロ転位によりおこるヒトの家族性疾患が知られており (表)、ランダムなLINE-1のゲノム内への挿入は有害であると考えられる。神経系細胞におけるLINE-1の新たな挿入部位はランダムではなく制御されていると考えられるが、その制御機構は明らかになっていない。また、LINE-1は酸化ストレスや熱、UV照射などさまざまなストレス刺激により発現することが知られており、LINE-1は環境に適応するために何らかの役割を果たしているのかもしれない。

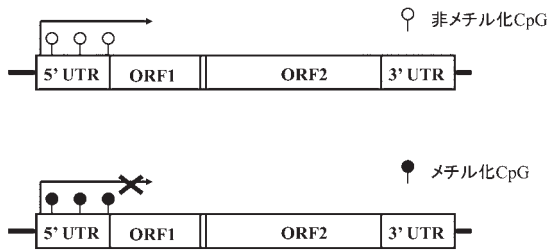


図1 LINE-1の構造  
5' UTR, 5' untranslated region; ORF1, first open reading frame; ORF2, second open reading frame; 3' UTR, 3' untranslated region

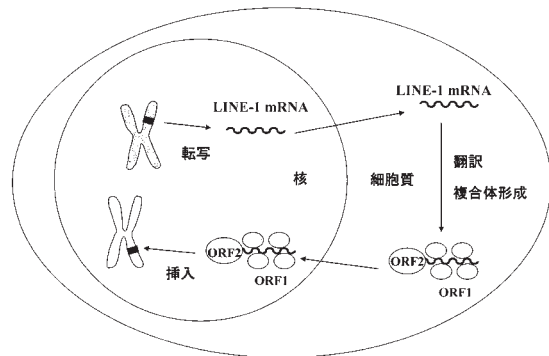


図2 LINE-1のレトロトランスポジション (レトロ転位)

表 LINE-1の挿入によりおこる遺伝性疾患

疾患	標的遺伝子
血友病A	第Ⅷ因子
血友病B	第Ⅸ因子
β-サラセミア	βグロビン
慢性肉芽腫症	チトクロームb
Duchenne型筋ジストロフィー	ジストロフィン
福山型筋ジストロフィー	フクチン
Coffin-Lowry症候群	RPS6KA3
色素性網膜炎	RP2
コロイデレミア	REP1
ピルビン酸脱水素酵素複合体欠損症	PDHX
家族性大腸腺腫症	APC

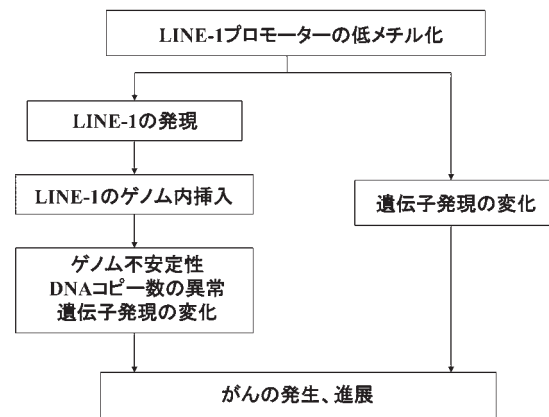


図3 がんの進展におけるLINE-1の役割

### 3 LINE-1 はがんの発生、進展に関わるか？

LINE-1は多くのがん種で低メチル化していることが示されている。また、大腸がんや肺がん、前立腺がんなど多くのがんでLINE-1の低メチル化が予後と関連することが疫学的に示されている。ヒトのがんにおいてLINE-1が実際にレトロ転位をおこしてLINE-1が増加しているかどうかは不明であったが、最近、ヒトの肺がんにおいて高頻度にLINE-1のレトロ転位がみられることが報告されている<sup>1)</sup>。大腸癌では、LINE-1の低メチル化が18q LOH (loss of heterozygosity) と関連することが報告されている<sup>2)</sup>。前立腺がんにおいてはLINE-1の低メチル化が8番染色体上の欠失あるいは過剰と相関するこ

とが報告されている。われわれは、gastrointestinal stromal tumor (GIST) においてLINE-1の低メチル化がGISTの悪性度と関連し、DNAコピーの欠失や過剰と高い相関を示すことを報告している<sup>3)</sup>。LINE-1のレトロ転位は、ゲノムの欠失などゲノム不安定性を誘導することが実験的に示されていることから、LINE-1の活性化はゲノム不安定性を惹起して、がんの発生・進展に重要な役割を担うことが推定される(図3)。一方、MET 遺伝子近傍に存在するLINE-1の低メチルによりMETの発現が誘導されることが報告されている<sup>4)</sup>。したがって、LINE-1はレトロ転位する以外の経路でも、がん関連遺伝子の発現を変化させて、がんの発生・進展に関与することが示唆される。がんにおいてLINE-1が低メチル化するメカニズムは未だ不明である。一

部のがん種でがん関連遺伝子プロモーターの過剰メチル化と LINE-1 の低メチル化が相関することが示されており、両者の関係が注目されている。しかし、がん種によってはがん関連遺伝子の過剰メチル化を伴わずに LINE-1 の低メチル化がみられるものもあり、両者の関連は明らかになっていない。

胃がんや大腸がん、卵巣がんなど一部のがんにおいて前がん病変、前がん状態でゲノムワイドなシトシンの低メチル化あるいは LINE-1 の低メチル化が報告されている。大腸においては、大腸腺腫や、大腸がん患者の非がん部粘膜で LINE-1 の低メチル化がみられないとする報告もあり、未だ議論のあるところである。胃においては、萎縮性胃炎や腸上皮化生胃粘膜においてゲノムワイドなシトシンの低メチル化および LINE-1 の低メチル化が報告されている。われわれは、*Helicobacter pylori* 胃炎の中でも胃がんのハイリスク群と考えられる皺襞肥大型胃炎患者の胃粘膜において、がん関連遺伝子プロモーターの過剰メチル化と関連して LINE-1 が低メチル化していることを報告している<sup>5)</sup>。胃炎粘膜からの胃がん発生に LINE-1 の低メチル化が関与している可能性が示唆される。

## 4 おわりに

LINE-1 レトロトランスポソンの生理的な働きは不明であったが、LINE-1 は胚細胞や神経幹細胞で

発現して発生初期や神経細胞の分化に重要な役割を担っていることが明らかになってきた。LINE-1 の活性化はゲノムの構造をダイナミックに変化させることにより多様な遺伝子発現を可能にすると考えられる。がん細胞は、LINE-1 を活性化してゲノム再構築し、大きな環境変化にも対応して生き延びる能力を獲得すると推測される。LINE-1 の活性化を阻害することは、がん治療において有望な治療戦略になるかもしれない。今後、LINE-1 の研究が進展することによって LINE-1 の役割が明らかとなり、がんの新しい治療法の開発に発展することを期待する。

## 文献

- 1) Iskow, RC, et al. Natural mutagenesis of human genomes by endogenous retrotransposons. *Cell* 2010; 141: 1253-1261
- 2) Baba Y, et al. Epigenomic diversity of colorectal cancer indicated by LINE-1 methylation in a database of 869 tumors. *Mol Cancer* 2010; 9:125
- 3) Igarashi S, et al. A novel correlation between LINE-1 hypomethylation and the malignancy of gastrointestinal stromal tumor. *Clin Cancer Res* 2010; 16:5114-5123
- 4) Wolff EM, et al. Hypomethylation of a LINE-1 promoter activates an alternate transcript of the MET oncogene in bladders with cancer. *ProS Genet* 2010; 6:e1000917
- 5) Yamamoto E, et al. LINE-1 hypomethylation is associated with increased CpG island methylation in *Helicobacter pylori*-related enlarged-fold gastritis. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2008; 17:2555-2564