

lncRNA由来のポリペプチドが大腸がんの悪性度を加速する ～GSEC による大腸がん分化制御機構を解明～

【本件のポイント】

- 大腸がんの新しい分化制御のしくみを明らかに
- lncRNA ががん細胞内でポリペプチドを産生している
- このポリペプチドが大腸がんの悪性度を促進している

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）附属光免疫医学研究所（所長・小林久隆）腫瘍病理学部門川崎善博准教授と近藤英作学長特命教授らの研究チームは、東京大学定量生命科学研究所（林寛敦特任助教・秋山徹特任教授）との共同研究で、大腸がんの lncRNA GSEC による新たな分化制御の機構を明らかにしました。

なお、本研究をまとめた論文が『Oncogene』（インパクトファクター：9.1）に 9 月 1 日（火）付でオンライン掲載されました。

■書誌情報

掲 載 誌	『Oncogene』 DOI: doi.org/10.1038/s41388-026-03958-8
論文タイトル	The GSEC-encoded polypeptide GESP drives colorectal cancer tumorigenesis via NPM1-c-Myc-mediated repression of NDRG1
筆 者	Yoshihiro Kawasaki, Tomoatsu Hayashi, Akane Kitta-Kunihiro, Lumi Negishi, Sakiko Suda, Chiemi Furuya-Ikude, Nao Taniguchi, Tetsu Akiyama and Eisaku Kondo

<本研究の背景>

がんの増殖進展や浸潤・転移のしくみについては多くの研究がありますが、がんの未分化性（がんの高悪性度化につながるがん細胞が幼若化した性質）をコントロールする具体的なしくみについては未だ解明の余地が多くあります。また、long non-coding RNA (lncRNA)^{※1}は本来核酸の形で細胞内で働き、一般的にアミノ酸（タンパク）への翻訳はされないものと理解されています。研究チームはこれまでの研究から、GSEC が lncRNA であるにもかかわらず、小分子ながらタンパク（ポリペプチド）を大腸がん細胞の中で産生することを把握していましたが、その具体的な働きは不明でした。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角・林・村田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@kmu.ac.jp

PRESS RELEASE



<本研究の概要>

研究チームは今回、lncRNA の一つである GSEC^{※2} が、実は短いタンパク（ポリペプチド^{※3}）の形で大腸がん細胞の中で実際に翻訳され（GESP）、lncRNA の産物として GESP が NDRG1 という分化誘導分子の発現を抑制することによって、大腸腺がんの増殖や進展に有利となる「分化の抑制」を通じて生物学的悪性度を大きく増幅していることを明らかにしました。一般的に、がんの分化度の低下（幼若性）は発育の促進や転移の形成など実際の患者生存に深くかかわっており、がん医療上大きな影響因子の一つです。今回の知見は大腸がんにとどまらず、発症するがんの性質を左右する一つのしくみとしての理解に広くつながる可能性があります。

<本研究の成果>

大腸がんは、日本人のがんによる死因の第 2 位であり、大腸がんが発生・進展する仕組みの解明と、新たな治療法の開発が長年求められています。

今回、研究チームは、これまでタンパク質をつくらないと考えられてきた長鎖非コード RNA (lncRNA) の一つである「GSEC」から、75 個のアミノ酸で構成されるポリペプチド（「GESP」と命名）がつけられることを見出しました。

次に、GESP が大腸がんの形成・進展に果たす役割を調べました。GSEC の発現を抑えて GESP の産生を低下させた大腸がん細胞をマウスに移植したところ、がん細胞の分化が促進され、腫瘍の増殖が抑えられました（図 A, B）。一般に、がん細胞は分化が進むほど、未分化ながん細胞と比べて増殖する力や悪性度が低くなる傾向があります。そこで、GESP が大腸がん細胞の分化を制御する仕組みを詳しく解析しました。その結果、GESP は大腸がん細胞の核内で NPM1^{※4} およびがん促進因子 c-Myc^{※5} と複合体を形成し、細胞の分化を促す遺伝子「NDRG1^{※6}」の発現を抑えることが分かりました。実際に、GSEC/GESP の発現を抑えた大腸がん細胞では、NDRG1 の発現が上昇することを確認しました。これらの結果から、GESP は NDRG1 の発現を抑えることで、がん細胞を未分化で増殖しやすい状態に維持していると考えられました（図 C）。

本研究は、非コード RNA と考えられてきた GSEC が、RNA として働くだけでなく、GESP という小さなポリペプチドをつくることによって、大腸がんの形成・進展に関与することを示したものです。今後、GESP-NPM1-c-Myc 経路が、大腸がんに対する新たな治療標的となり、がん細胞の分化を促して増殖を抑える治療法の開発につながることを期待されます。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角・林・村田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@kmu.ac.jp

用語解説

1. 長鎖非コード RNA (lncRNA)

一般に、200 塩基以上の長さを持ち、タンパク質をつくるための設計図としては働かないと考えられてきた RNA の総称です。近年、一部の lncRNA から小さなペプチドやポリペプチドがつくられ、さまざまな生命現象に関与することが明らかになりつつあります。

2. GSEC

大腸がん細胞で発現が高い長鎖非コード RNA の一つとして研究チームが見出した遺伝子です。これまでに、GSEC は RNA として働き、大腸がん細胞の運動性を促進することを報告しています。本研究では、GSEC が GESP というポリペプチドをつくることを新たに明らかにしました。

3. ポリペプチド

多数のアミノ酸が、ペプチド結合によって鎖状につながった分子です。ペプチド、ポリペプチド、タンパク質という呼び方に厳密な長さの基準はありませんが、一般に短いものをペプチド、より長いアミノ酸の鎖をポリペプチド、さらに長く複雑な構造をもつものはタンパク質と呼ばれます。本研究で発見した GESP は、75 個のアミノ酸からなるポリペプチドです。

3

4. NPM1

主に細胞の核内に存在し、リボソームの形成や細胞増殖などに関わるタンパク質です。本研究では、NPM1 が GESP と c-Myc をつなぐ複合体の形成に関与することが明らかになりました。

5. c-Myc

細胞の増殖や代謝などに関係する多くの遺伝子の働きを調節する転写因子です。さまざまながんで c-Myc の働きが過剰になっており、がん細胞の増殖や生存を促す重要な因子として知られています。

6. NDRG1

細胞の増殖や分化などに関わる遺伝子です。大腸がんでは、細胞の分化を促し、腫瘍の増殖や進展を抑える方向に働くことが知られています。本研究では、GESP、NPM1、c-Myc からなる複合体によって、NDRG1 の発現が抑えられることが示されました。

7. 細胞の分化

未成熟な細胞が、それぞれの組織に特有の形や機能をもつ成熟した細胞へ変化する過程です。がん細胞では、未分化な状態にあるほど活発に増殖しやすく、分化が進むと増殖が穏やかになる傾向があります。

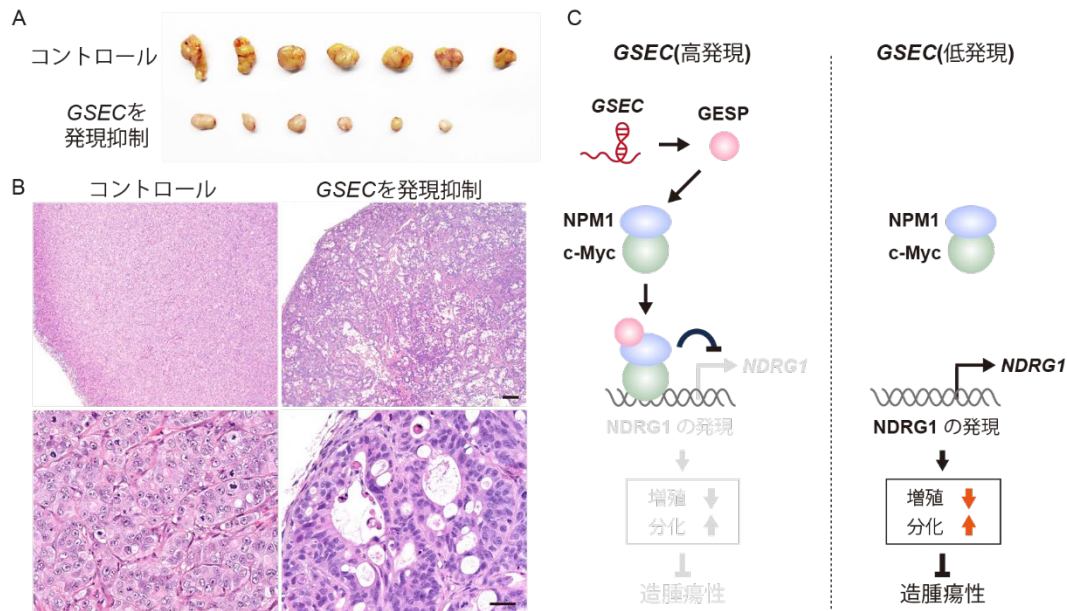
【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・両角・林・村田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@kmu.ac.jp

別 添 資 料



図の説明

- A. *GSEC* の発現を抑えた大腸がん細胞 (HT29 細胞) では、マウスに移植した後の腫瘍形成が抑制されました。図は腫瘍の肉眼像を示します。
- B. 得られた腫瘍組織の H & E 染色像。 *GSEC* の発現を抑えた細胞から形成された腫瘍では、細胞分化を示す腺腔構造が顕著に認められました。一方、対照群では、未分化ながん細胞が密に増殖した充実性の構造が主体でした。上段は低倍率像、下段は高倍率像を示します。
- C. *GSEC*/GESP による大腸がんの制御モデル。 *GSEC* からつくられるポリペプチド GESP は、核内で NPM1 および c-Myc と複合体を形成し、NDRG1 の発現を抑えます。一方、 *GSEC*/GESP の働きが低下すると NDRG1 の発現が上昇し、がん細胞の分化が促進され増殖が抑制されます。

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学

附属光免疫医学研究所腫瘍病理学部門 学長特命教授 近藤 英作

附属光免疫医学研究所腫瘍病理学部門 准教授 川崎 善博

大阪府枚方市新町 2-5-1 TEL : 072-804-0101 (代表)

E-mail : kondo.eis@kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (佐脇・両角・林・村田)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話 : 072-804-2128 ファクス : 072-804-2638 メール : kmuinfo@kmu.ac.jp