

「消化管間質腫瘍におけるマイクロRNA遺伝子の制御機構」

研究者名: 新沼 猛
所属・役職: 札幌医科大学 分子生物学講座 助教
共同研究者: なし

番号:	研究分野	研究キーワード
	医学 分子生物学	間質腫瘍 マイクロRNA エピジェネティクス

背景・目的

消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor: GIST) は消化管間葉系腫瘍の中で最も多い腫瘍である。GISTは基本的に悪性ポテンシャルを有する腫瘍と考えられているが、その悪性化の機序は未だ明らかにされていない。これまで申請者は、マイクロRNAのひとつであるmiR-196a、および長鎖noncoding RNAである*HOTAIR*の過剰発現が、高リスク群GISTならびにGISTの転移や予後不良と強く相関することを明らかにした。GIST悪性化において、マイクロRNA発現の異常が関与していると考えられるが、そのエピジェネティクス異常についての検討はいまだなされていない。本研究ではGISTにおいて高頻度に見られるエピジェネティクス異常を同定し、さらに同定したnoncoding RNAの機能解析を行うことで、新たな治療標的の発見を目的とした。

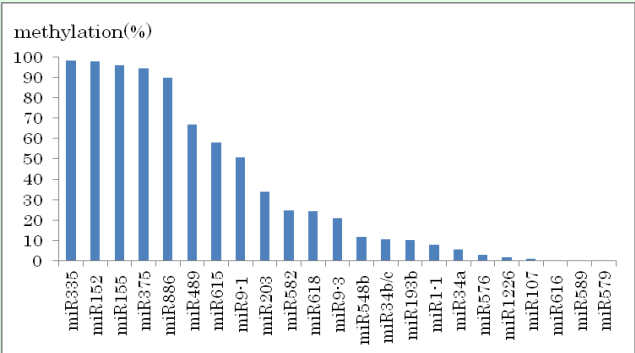
研究の成果

Taqman miRNA アレイを行いGIST-T1細胞株において5-aza-2'-deoxycytidineおよび4-phenylbutyric acid処理により発現が上昇するマイクロRNAをスクリーニングし、GIST細胞株においてそのメチル化レベルをバイサルファイトシーケンス法にて解析した。臨床検体においても高い割合でメチル化されるマイクロRNAを同定した。同様の薬剤処理で発現が上昇するlncRNAをマイクロアレイで解析し、H3K4me3によるChIP sequence結果との統合解析によりエピジェネティックに制御されるlncRNAの候補を同定した。

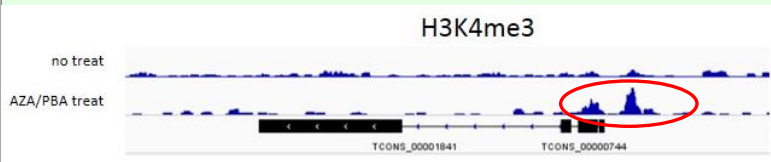
将来展望

臨床検体においてメチル化が高頻度でマイクロRNAについては細胞株を用いMTTアッセイなどの機能解析を行っているところであり、細胞増殖や浸潤能などに対する影響を検討している。大きな影響を有するマイクロRNAについてはその標的遺伝子の探索などを行い、GISTの悪性化のメカニズムの解明ならびに治療標的の候補が得られることが期待される。また、転写活性化マーカーであるH3K4me3によるChIP sequenceと遺伝子発現の結果とを統合することで、エピジェネティックに制御されるlncRNAの同定を進める。

GIST細胞株におけるマイクロRNA遺伝子のメチル化



H3K4me3によるChIP sequence解析
薬剤処理により、H3K4me3のピークがdetectされた



エピジェネティックに制御されるlncRNAの同定