

課題番号 21

扁平上皮癌の増殖を制御する RNA の同定および制御経路解明

[1] 組織

代表者：玉井恵一

(宮城県立がんセンター研究所
がん幹細胞研究部)

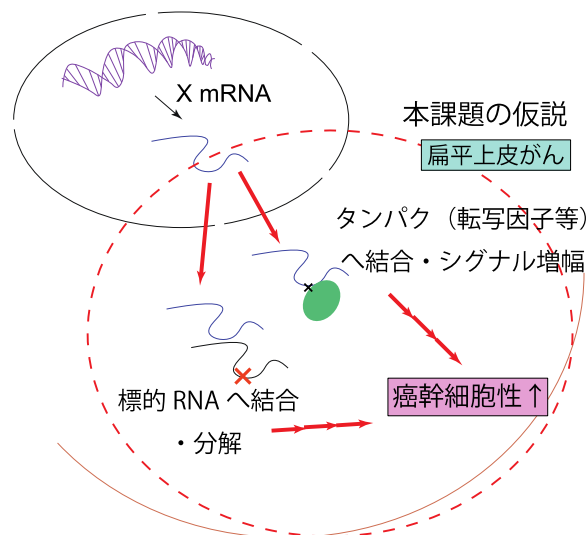
対応者：安井明

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

望月麻衣 (宮城県立がんセンター研究所
がん幹細胞研究部)

研究費：物件費 10 万円



[2] 研究経過

癌は生涯において二人に一人が罹患すると言われる身近な病気である。その治療薬としては、従来から使用されてきたシスプラチンなどの抗癌剤に加え、癌特異的に発現する分子を標的とした分子標的薬が盛んに開発されてきた。しかし、これらはほとんどが腺癌を標的としており、扁平上皮癌をはじめとした他の癌種においては、有望な標的分子に乏しい。

私たちはこれまで扁平上皮癌を対象として、がん悪性化機構に関わる分子の探索を続けてきた。その結果、分子 X の RNA が扁平上皮癌の癌幹細胞性に寄与することをみいだした。分子 X はタンパクコードもされているため、X タンパクと X mRNA は異なる細胞機能を有すると考えられた。

本課題は、分子 X の幹細胞性に関するメカニズムを解析し、特に分子 X の RNA と会合するタンパクの同定に関して対応者と協議することとした。

以下、研究活動状況の概要を記す。

対応者とは電子メールを介して頻繁に研究に関する相談を行った。また、2020年3月8日に安井明名誉教授と研究成果の報告、および今後の方針に関して打ち合わせを行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

- ・分子 X の RNA が機能していることをはっきりさせるため、下咽頭癌細胞株 HPCM2 を用いて分子 X のコード領域を全て欠損させたノックアウト細胞と、1塩基欠損フレームシフトによるタンパクノックアウト細胞を樹立した。
- ・分子 X を CRISPR-Cas9 を用いて 1 塩基欠損フレームシフトさせ、タンパクをノックアウトした細胞は、癌幹細胞性の指標の一つであるスフェア形成試験においてコントロール細胞と差異が認められなかった。一方で、分子 X のコード領域をノックアウトした細胞ではコントロールに比べスフェア形成能が低下し、分子 X の合成 RNA を細胞に導入すると、幹細胞性が増大することを確認した。また、分子 X を siRNA を用いてノックダウンした場合も同様に、スフェア形成能は低下することが分かった。
- ・分子 X の mRNA は約 3 kbp に及ぶ。どの部分が幹細胞性に重要なのか、deletion mutant を作成して現在検討中である。また、ヒト舌癌細胞株 HSC-3 についても、現在同様のノックアウト細胞の作成を開始し、フェノタイプの確認を予定している。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究は、明らかなドライバー遺伝子に乏しい扁平上皮癌における、有望な治療標的として期待される研究である。分子 X のタンパクと RNA の機能性が違うことも稀な現象であり、基礎研究対象としても興味深い。本共同研究によって、RNA-タンパク会合による細胞機能の理解が深まり、有意義な議論をすることができた。

[4] 成果資料

本研究に関する報告はない。