

機関番号：82502

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20790582

研究課題名（和文） 中皮腫の増殖に関連する遺伝子の大規模スクリーニング

研究課題名（英文） Loss-of Function screening for identification of new therapeutic target for malignant mesothelioma

研究代表者

須藤 仁美 （SUDO HITOMI）

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・准技術員

研究者番号：10415416

研究成果の概要（和文）：siRNA ライブラリーを用いたゲノムワイドスクリーニングにより、中皮腫の新規治療法開発のための標的分子の探索を行い、中皮腫の増殖に関わる 39 遺伝子を同定した。これら遺伝子のうち、COPA について治療効果の検討を行った。siRNA を用いて COPA の発現を抑制すると、アポトーシスが誘導され、腫瘍増殖が抑制された。このことから、COPA は中皮腫の治療の新規標的分子になり得ることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We conducted a large-scale functional screening of mesothelioma cells using a genome-wide small interfering RNA library. We determined that knockdown of 39 genes suppressed mesothelioma cell proliferation. In particular, *COPA* knockdown induced apoptosis and suppressed tumor growth in a mesothelioma mouse model. Therefore, *COPA* may have the potential of a therapeutic target of mesothelioma.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：分子生物学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科

キーワード：中皮腫、siRNA、機能スクリーニング

1. 研究開始当初の背景

中皮腫はアスベストの暴露歴が発症に深く関与していることが明らかにされている。アスベストを扱う労働者に限らず、アスベスト工場周辺の住民や労働者の家族にも中皮腫の発症頻度が高いことが確認され、大きな社会問題となっている。中皮腫は、潜伏期間が長く、また予後が大変不良である。

1960年代以降のアスベストの輸入量増加や広範な利用状況を考慮すると、今後さらに悪性中皮腫による死亡者の増加が懸念されている。

現在までに有効な治療法が確立されておらず、新たな治療法・治療薬剤の開発が切望されている。

2. 研究の目的

中皮腫の治療薬開発のための標的分子の探索および同定を行うとともに、選択した分子の治療薬としての可能性を検討する。

3. 研究の方法

(1) ヒトの約 8,600 遺伝子に対する siRNA を含むライブラリーを用い、loss of function 解析をベースにした大規模なスクリーニングを行い、中皮腫細胞株の増殖に関わる遺伝子を同定した。

(2) 同定した遺伝子の中から特に増殖抑制効果の高い遺伝子について、機能解析を行った。

(3) モデル動物を用いて、治療効果の検討を行った。

4. 研究成果

(1) 中皮腫の増殖に関わる 39 遺伝子を同定した。

(2) 同定した遺伝子の一つである COPA のコードするタンパク質は、中皮腫細胞で高発現していた。また、中皮腫細胞株に siRNA を用いて COPA の発現を抑制するとアポトーシスを誘導した。

(3) 中皮腫細胞株をマウスに皮下移植し、形成された腫瘍に COPA に対する siRNA を局所投与すると、アポトーシスが誘導され、腫瘍の増殖が抑制された。

以上のことから、同定した遺伝子のうち、COPA は中皮腫の治療の新規ターゲットとして有用であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Hitomi Sudo, Atsushi B. Tsuji, Aya Sugyo, Masakazu Kohda, Chizuru Sogawa, Chisato Yoshida, Yoshi-nobu Harada, Okio Hino and Tsuneo Saga, **Knockdown of COPA, Identified by Loss-of-Function Screen, Induces Apoptosis and Suppresses Tumor Growth in Mesothelioma Mouse Model**, Genomics, 95 (2010) 210-216

[学会発表] (計 2 件)

① 須藤 仁美、辻 厚至、曾川 千鶴、原田 良信、樋野 興夫、佐賀 恒夫「中皮腫の増殖に関わる遺伝子の大規模スクリーニング」第 67 回日本癌学会学術総会、2008 年 10 月 28 日、名古屋国際会議場

② 須藤 仁美、辻 厚至、須堯 綾、曾川 千鶴、吉田 千里、樋野 興夫、佐賀 恒夫

「中皮腫に対する治療薬のターゲット遺伝子のスクリーニング」第 31 回日本分子生物学会年会、2008 年 12 月 11 日、神戸ポートアイランド

6. 研究組織

(1) 研究代表者

須藤 仁美 (SUDO HITOMI)
独立行政法人放射線医学総合研究所・
分子イメージング研究センター・
准技術員
研究者番号：10415416

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：