

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18131

研究課題名（和文）HOTAIRによる腎癌悪性化メカニズムの探索と治療への応用

研究課題名（英文）Involvement of HOTAIR in renal cancer progression

研究代表者

方山 博路（Hiromichi, Katayama）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：90466558

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：先行研究では、HOTAIR-IGFBP2経路が腎癌の悪性化、特に遊走能に関与するという知見を得ており、先行研究で明らかにした知見のうち、HOTAIR過剰発現で誘導されるタンパク質IGFBP2に着目して研究を行った。IGFBP2と特異的に結合するタンパク質（CMF1）をプロテオーム解析により同定することができた。今後IGFBP2とCMF1の関連を調査することで、新規治療標的につながる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

代表者はnon-coding RNAの一つであるHOTAIRが腎癌悪性化にIGFBP2タンパク質と関連して働くことを先行研究で報告している。本研究ではIGFBP2タンパク質がどのようなタンパク質と結合するかを調査し、腎癌悪性化に関わる機序をさらに追求した。今回得られた知見により、新たな治療標的の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Previous studies have found that the HOTAIR-IGFBP2 pathway is involved in the malignant transformation of renal cancer, especially its migratory ability. Among the findings clarified in previous studies, we focused on the protein IGFBP2 that is induced by HOTAIR overexpression. A protein (CMF1) that specifically binds to IGFBP2 could be identified by proteome analysis. Investigating the relationship between IGFBP2 and CMF1 in the future may lead to new therapeutic targets.

研究分野：腎癌

キーワード：腎癌 HOTAIR non-coding RNA IGFBP2

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

転移性腎癌の治療は、免疫チェックポイント阻害剤の登場により大きく変化した。しかし、生存期間中央値が2年から4年に改善したものの、依然として予後不良である。したがって、転移性腎癌に対する新しいマーカーや治療ターゲットを探索することは切実といえる。

代表者の先行研究である、腎癌悪性化機序に関する新知見 HOTAIR-IGFBP2 経路は、新たなる治療標的となる可能性があり、本経路のさらなる解明が必要と思われた。

また、HOTAIR は癌病変の中でも特に悪性化が強い部分、つまり核異形度が強く、肉腫瘍変化を来している部分に偏って局在していることにも着目し、HOTAIR-IGFBP2 経路が腎癌の中でも肉腫瘍変化に関わる機序なのではないかという仮説を立てて、その検証を行うことにした。

2. 研究の目的

代表者は、腎癌の基礎研究を行い、long non-coding RNA である HOTAIR (HOX antisense transcript RNA) が、IGFBP2 (Insulin Growth Factor Binding Protein 2) を介して腎癌悪性化に関与することを証明した。本研究では、IGFBP2 がどのような機序で腎癌悪性化に関わるのかを解明し、腎癌の新たな治療標的や、早期診断につながるバイオマーカーの探索を目的とする。

3. 研究の方法

先行論文のデータをもとに、HOTAIR 過剰発現で誘導される蛋白質として、IGFBP2 および CPVL に着目し、IGFBP2-Flag、CPVL-Flag 細胞を樹立した。

免疫沈降法を用いた実験、およびプロテオーム解析を行い、電気泳動で得られたバンドを切り出しして IGFBP2 および CPVL に結合する蛋白質の解析を日本プロテオミクス社に依頼して質量分析を行った。

バンドを切り出しして IGFBP2 および CPVL に結合する蛋白質の解析を日本プロテオミクス社に依頼して質量分析を行った。

IGFBP2 および、IGFBP2 と特異的に結合するタンパク質については、GFP 標識して蛍光顕微鏡にて観察し、タンパク質の局在を評価した。

4. 研究成果

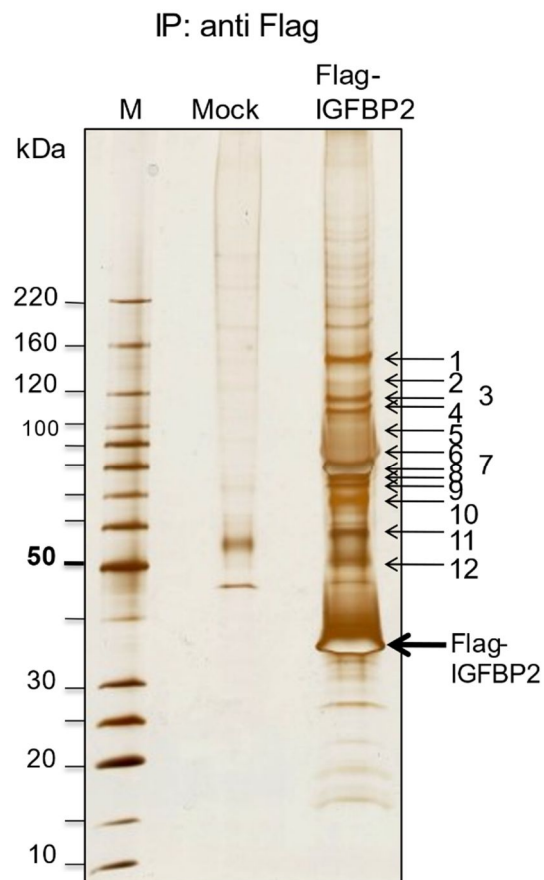


Figure1 : IGFBP2 過剰発現細胞を用いた IGFBP2 と結合するタンパク質の質量分析結果

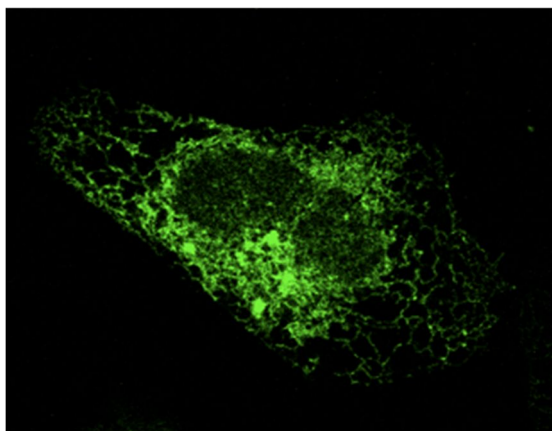


Figure2: GFP-IGFBP2 を用いた蛍光顕微鏡による観察

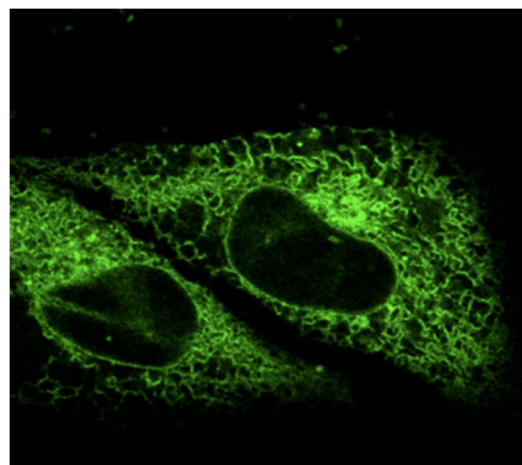


Figure3: GFP-CMF1 を用いた蛍光顕微鏡による観察

質量分析の結果から、特定の蛋白質 CMF1 (Cancer Malignancy Factor1) は IGFBP2 と特異的に結合していた。

Fig2 および Fig3 で示す通り、GFP による蛍光顕微鏡による観察では、IGFBP2 と CMF1 はともに分泌蛋白特有な分布を示すことから、IGFBP2 は CMF1 と結合し、腎癌悪性化機序に関与するという仮説に矛盾しない結果となった。

HOTAIR-IGFBP2 の経路の先行研究では、HOTAIR を過剰発現させると、増殖能は変化ないが、遊走能が亢進することが示されていた。CMF1 も他の癌種において、同様な傾向をしめしており、IGFBP2 と CMF1 が相互作用を示すことが証明できれば、新たな腎癌の悪性化機序を証明することになる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	菅野 新一郎 (Kanno Shin'ichiro) (10400417)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関