

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 1 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590341

研究課題名（和文） ヒト肉腫におけるマイクロ RNA の発現異常とその機能的役割について

研究課題名（英文） Aberrant microRNA expression and its functional roles in soft tissue sarcoma

研究代表者

久岡 正典（HISAOKA MASANORI）

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：40218706

研究成果の概要（和文）：代表的なヒト肉腫の滑膜肉腫におけるマイクロ RNA の発現解析により、この肉腫では特に let-7e や miR-99b などのゲノム上でクラスターを形成しているものが過剰発現していることが分り、それらの発現を抑制すると腫瘍細胞の増殖能が低下したことから、これらのマイクロ RNA の過剰発現が、それらの分子標的とされる HMGA2 や SMARCA5 などの癌抑制遺伝子産物を抑制することで腫瘍発生を惹起している可能性を初めて示した。

研究成果の概要（英文）：Our global expression analysis of miRNA in synovial sarcoma, a representative human sarcoma, demonstrated overexpression of several miRNAs including let-7e and miR-99b, which are clustered in the same chromosomal locus. Knock down of these miRNAs resulted in reduced cell proliferation, suggesting for the first time that overexpressed such miRNAs may induce sarcomagenesis through down-regulation of their molecular targets such as HMGA2 and SMARCA5 that are known as potential tumor suppressors.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：肉腫・分子病理

1. 研究開始当初の背景

(1) ヒト肉腫は多彩な組織形態や分化形質を反映して種類が多いにも関わらず、発生頻度が低く、一般に病理診断が容易でない。また、その発生や進展のメカニズムについて不明な点も少なくない。

(2) 肉腫の分子生物学において、近年目覚ましい発見の一つが、腫瘍特異的な染色体転座とそれに基づく融合遺伝子の存在である。これらの染色体・遺伝子異常は特定の肉腫において高頻度に認められ、それらの腫瘍の発生に直接関わる因子として注目されている

(3) 滑膜肉腫で過剰発現が認められた上記のマイクロ RNA は、定量的 RT-PCR 法によっても発現が増強していることを確認できた (図 2)。

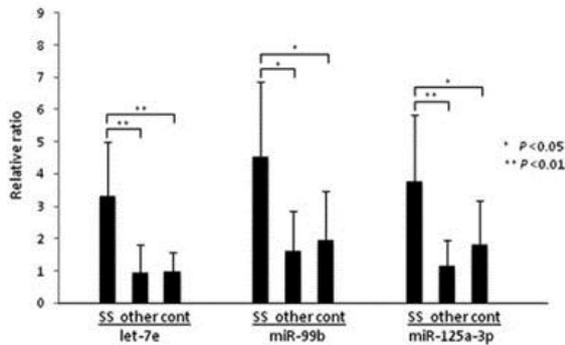


図 2. 定量的 RT-PCR による let-7e, miR-99b, miR-125a-3p の発現の比較

(4) 滑膜肉腫細胞株において、let-7e、miR-99b、miR-125a-3p の発現をノックダウンすると、前 2 者では細胞の増殖活性が有意に低下することが示された (図 3)。

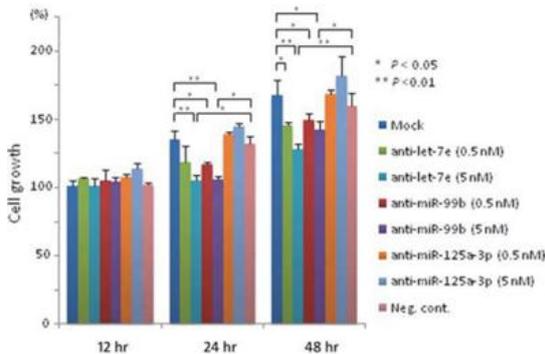


図 3. 滑膜肉腫細胞株におけるマイクロ RNA の発現制御と細胞増殖能の関係

(5) 過去の報告や検索プログラムによる結果から let-7e 及び miR-99b の分子標的として、HMGA2 と SMARCA5 がそれぞれの有力な候補と考えられた。滑膜肉腫細胞で let-7e と miR-99b の発現をノックダウンすると、それら蛋白の発現が減弱することを確認した。

(6) 以上のことから、滑膜肉腫では、マイクロ RNA (let-7e、miR-99b) の発現異常により、それらの分子標的である特定の蛋白 (HMGA2、SMARCA5) の発現が抑制されることが腫瘍の発生や進展に関わっている可能性が示唆された。したがって、それらのマイクロ RNA やその分子標的を人為的に制御するこ

とで、将来の滑膜肉腫の治療に応用できる可能性が考えられる。

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 3 件)

① Hisaoaka M, Matsuyama S, Nakamoto M, Aberrant calreticulin expression is involved in the dedifferentiation of dedifferentiated liposarcoma, Am J Pathol, 査読有, 180 巻, 2012, 2076-2083
DOI:10.1016/j.ajpath.2012.01.042

② Nagao Y, Hisaoaka M, Matsuyama A, Kanemitsu S, Hamada T, Fukuyama T, Nakano R, Uchiyama A, Kawamoto M, Yamaguchi K, Hashimoto H, Association of microRNA-21 expression with its targets, PDCD4 and TIMP3, in pancreatic ductal adenocarcinoma, Mod Pathol, 査読有, 25 巻, 2012, 112-121
DOI:10.1038/modpathol.2011.142

③ Hisaoaka M, Matsuyama A, Nagao Y, Luan L, Kuroda T, Akiyama H, Kondo S, Hashimoto H, Identification of altered microRNA expression patterns in synovial sarcoma, Genes Chromosomes Cancer, 査読有, 50 巻, 2011, 137-145
DOI:10.1002/gcc.20837

[学会発表] (計 4 件)

① Hisaoaka M, Matsuyama A, Aberrant calreticulin expression is involved in the dedifferentiation of dedifferentiated liposarcoma, United States and Canadian Academy of Pathology, 101st Annual Meeting, 2012 年 3 月 19 日, Vancouver, Canada

② 久岡正典, 長尾祐一, 松山篤二, 橋本洋, 脱分化型脂肪肉腫における脱分化現象関連因子の探索, 第 100 回日本病理学会総会, 2011 年 4 月 30 日, 横浜

③ 長尾祐一, 久岡正典, 松山篤二, 橋本洋, 浸潤性膵管癌におけるマイクロ

RNA-21(miR-21)とその標的遺伝子産物
(PDCD4, TIMP3)の発現、
第100回日本病理学会総会、
2011年4月28日、横浜

- ④ 久岡正典、
滑膜肉腫における microRNA 発現について、
第99回日本病理学会総会、
2010年4月28日、東京

[その他]

ホームページ等

<http://www.uoeh-u.ac.jp/JP/University/dept/medicine/lbyori/lbyori-kenkyunaiyou.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久岡 正典 (HISAOKA MASANORI)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：40218706