

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670624

研究課題名(和文)悪性胸膜中皮腫細胞の細胞ストレスからの回避機構としてのRNA編集

研究課題名(英文)RNA edition as an escape mechanism of malignant pleural mesothelioma cells from cell stress

研究代表者

加賀 基知三(Kaga, Kichizo)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：80224335

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：COPAのRNA編集型、未編集型のいずれによらず、過剰発現させると悪性中皮腫細胞の増殖は親株に比べて低下した。また、細胞運動能や浸潤能は、RNA編集型、RNA未編集型のいずれのCOPAを過剰発現させても変化が認められなかった。

また、細胞ストレスがRNA編集型COPAの発現を制御する現象を解析するために悪性中皮腫細胞を様々な細胞密度で培養したところ、低密度よりも高密度で細胞培養を行った時にRNA編集型COPAの産生が増加した。低酸素+低グルコース、あるいは低酸素+高グルコース条件下で培養すると悪性胸膜中皮腫細胞のRNA編集型/RNA未編集型COPAの産生比はグルコース濃度異存しなかった。

研究成果の概要(英文)：Over expression of COPA, neither edited nor non-edited RNA of inhibited growth of malignant pleural mesothelioma. Over expression did not affect migration and invasion of malignant pleural mesothelioma.

High density culture increased COPA expression. Culture under either hypoxia + low glucose, or hypoxia +high glucose revealed that glucose concentration does not influence COPA expression.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：悪性胸膜中皮腫

### 1. 研究開始当初の背景

我々は、難治がんのヒト悪性中皮腫細胞を細胞ストレスのひとつである低酸素環境で培養すると、COPA 遺伝子の mRNA が A-to-I RNA 編集を受けることを見出した。A-to-I RNA 編集は mRNA 前駆体 2 本鎖領域のアデノシン(A)をイノシン(I)へと置換する現象である。RNA 編集によって生じた I は、シチジンと塩基対を形成するため、グアノシン(G)として判断される。従って、A-to-I RNA 編集は、コドンやスプライシングなどを変化させ、本来とは異なる機能をもったタンパク質を作りだし、ひいては異なった機能をもつ細胞集団を生み出すと考えられた。

### 2. 研究の目的

がん細胞が RNA 編集を利用して一時的にがん細胞集団の多様性を高めることによって、様々な細胞ストレスから逃避するという仮説を証明する。

### 3. 研究の方法

COPA 遺伝子産物は RNA 編集をうけた小胞体・ゴルジ体間のタンパク質輸送に関わる被覆小胞複合体を構成するタンパク質のひとつである。悪性胸膜中皮腫細胞においては COPA 遺伝子産物を数%産生している。本研究では、RNA 編集型の COPA 遺伝子産物と未編集型の COPA 遺伝子産物の機能の違いを検討するために、ヒト悪性胸膜中皮腫細胞に発現ベクターを利用してそれぞれの遺伝子を過剰発現させて腫瘍生物学的性状を解析した。

### 4. 研究成果

COPA の RNA 編集型、RNA 未編集型のいずれにもかかわらず、過剰発現させると悪性中皮腫細胞の増殖は親株に比べて低下した。また、細胞運動能や浸潤能は、RNA 編集型、RNA 未編集型のいずれの COPA を過剰発現させても変化が認められなかった。

また、細胞ストレスが RNA 編集型 COPA の発現を制御する現象を解析するために悪性中皮腫細胞を様々な細胞密度で培養したところ、低密度よりも高密度で細胞培養を行った

時に RNA 編集型 COPA の産生が増加した。RNA 編集型 COPA の産生が増加することがわかっていた 1%O<sub>2</sub> の低酸素条件の他に、低酸素+低グルコース、あるいは低酸素+高グルコース条件下で培養して悪性胸膜中皮腫細胞の RNA 編集型 / RNA 未編集型 COPA の産生比を検討した。この産生比はグルコース濃度異存しないことが明らかになった。

### 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9件)

1: Ujiie H, Kato T, Lee D, Hu HP, Fujino K, Kaji M, Kaga K, Matsui Y, Yasufuku K. Overexpression of MAGEA2 has a prognostic significance and is a potential therapeutic target for patients with lung cancer. *Int J Oncol.* 2017, 査読有

2: Maki T, Ikeda H, Kuroda A, Kyogoku N, Yamamura Y, Tabata Y, Abiko T, Tsuchikawa T, Hida Y, Shichinohe T, Tanaka E, Kaga K, Hatanaka K, Matsuno Y, Imai N, Hirano S. Differential detection of cytoplasmic Wilms tumor 1 expression by immunohistochemistry, western blotting and mRNA quantification. *Int J Oncol.* 50, 129-140, 2017, 査読有

3: Kato T, Lee D, Wu L, Patel P, Young AJ, Wada H, Hu HP, Ujiie H, Kaji M, Kano S, Matsuge S, Domen H, Kaga K, Matsui Y, Kanno H, Hatanaka Y, Hatanaka KC, Matsuno Y, de Perrot M, Yasufuku K. Kinesin family members KIF11 and KIF23 as potential therapeutic targets in malignant pleural mesothelioma. *Int J Oncol.* 49, 448-56, 2016, 査読有

4: Naka T, Hatanaka Y, Marukawa K, Okada H, Hatanaka KC, Sakakibara-Konishi J, Oizumi S, Hida Y, Kaga K, Mitsuhashi T, Matsuno Y. Comparative genetic analysis of a rare synchronous collision tumor composed of malignant pleural mesothelioma and primary pulmonary adenocarcinoma. *Diagn Pathol.* 11, 38, 2016, 査読有

5: Kato T, Lee D, Wu L, Patel P, Young AJ, Wada H, Hu HP, Ujiie H, Kaji M, Kano S, Matsuge S, Domen H, Kanno H, Hatanaka Y, Hatanaka KC, Kaga K, Matsui Y, Matsuno Y, De Perrot M, Yasufuku K. SORORIN and PLK1 as potential therapeutic targets in malignant pleural mesothelioma. *Int J Oncol.* 49, 2411-2420, 2016, 査読有

6: Takeuchi Y, Shinagawa N, Kikuchi E, Matsuno Y, Hida Y, Kaga K, Oizumi S, Nishimura M. The predictive value of endobronchial ultrasonography with a guide sheath in the diagnosis of the histologic subtypes of lung cancer. *Respir Investig.* 54, 473-478, 2016, 査読有

7: Baghdadi M, Wada H, Nakanishi S, Abe H, Han N, Putra WE, Endo D, Watari H, Sakuragi N, Hida Y, Kaga K, Miyagi Y, Yokose T, Takano A, Daigo Y, Seino KI. Chemotherapy-Induced IL34 Enhances Immunosuppression by Tumor-Associated Macrophages and Mediates Survival of Chemoresistant Lung Cancer Cells. *Cancer Res.* 76, 6030-6042, 2016, 査読有

8: Kato T, Wada H, Patel P, Hu HP, Lee D, Ujiie H, Hirohashi K, Nakajima T, Sato M, Kaji M, Kaga K, Matsui Y, Tsao MS, Yasufuku

K. Overexpression of KIF23 predicts clinical outcome in primary lung cancer patients. *Lung Cancer.* 92, 53-61, 2016, 査読有

9: Honma R, Kinoshita I, Miyoshi E, Tomaru U, Matsuno Y, Shimizu Y, Takeuchi S, Kobayashi Y, Kaga K, Taniguchi N, Dosaka-Akita H. Expression of fucosyltransferase 8 is associated with an unfavorable clinical outcome in non-small cell lung cancers. *Oncology.* 88, 298-308, 2015, 査読有

〔学会発表〕(計2件)

1: 井上 玲, 樋田 泰浩, 野村 俊介, 椎谷 洋彦, 久保田 玲子[中田], 加賀 基知三, 松居 喜郎. 悪性胸膜中皮腫における胸水腫瘍マーカーの有用性の検討. 日本呼吸器外科学会総会. 2016年5月12日 - 2016年5月13日, 京都国際会議場(京都府京都市)

2: 樋田泰浩, ゴウダルジ・ホウマヌ, 飯笹久, 柳原五吉, 久保貴紀, 中川宏治, 小林正伸, 入村達郎, 加賀基知三, 浜田淳一. ヒト悪性胸膜中皮腫細胞の低酸素条件におけるMUC1高発現を介した遊走・浸潤能の亢進. 第6回JMIG研究会2015年11月14日. 北九州国際会議場(福岡県北九州市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

加賀 基知三 (KAGA KICHIZOU)  
北海道大学・北海道大学病院・講師  
研究者番号：80224335

##### (2) 研究分担者

なし ( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

##### (4) 研究協力者

( )