

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2016.3) 16:29-31.

平成25・26年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題 17) 膵癌浸潤、転移における長鎖ノンコーディングRNAによる制御機構の解明

高橋 賢治

17) 膵癌浸潤、転移における長鎖ノンコーディングRNA による制御機構の解明

研究代表者 高橋 賢治

【目的】

近年、長鎖の機能性RNAである long non-coding RNA (lncRNA) が、種々の疾患の病態成立に関わる事が明らかにされつつあるが¹⁾、膵癌の発癌や進展と関連した lncRNA の報告は数少ない。一方、我々はこれまでに肝癌において lncRNA が細胞外小胞 (Extracellular vesicle (EV)) を介して細胞間情報伝達され、抗癌剤、低酸素抵抗性に寄与することなどを報告してきた^{2,3)}。本研究では膵癌浸潤、転移に重要なプロセスである Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) に寄与する lncRNA を同定し、その核酸本体としての EMT 制御機構のみならず、EV を介した情報伝達機構を解明する事を目的とした。

【方法】

膵癌細胞 (Panc-1) とそれらから分泌される EV に高発現する lncRNA を、リアルタイム PCR 法を用いた lncRNA profiling によって発現解析し、同時に強力な EMT 促進サイトカインである TGF β の投与により膵癌細胞、EV に誘導される lncRNA を分析した。また、膵癌細胞より超遠心法によって EV を抽出し、それら EV をレシピエント膵癌細胞へ添加する事によって、レシピエント細胞における浸潤能に与える影響につい

での検討を行った。

【結果】

LncRNA profiling により発現解析を行った結果、HULC、linc-RoR、linc-VLDLR、HOTAIR の 4 種類の lncRNA が、膵癌細胞から分泌される EV に特に高発現し、さらに TGFβ によって膵癌細胞内、EV 内における発現が誘導される事が想定された。HULC はこれまでに肝癌進展との関連が報告されており¹⁾、linc-RoR と linc-VLDLR については我々が、肝癌における低酸素抵抗性及び抗癌剤抵抗性に寄与する事を報告しているものの^{2,3)}、膵癌の発癌、進展との関連については未だ報告がない。HOTAIR については膵癌浸潤との関連が報告されているものの、その詳細な制御メカニズムは不明である⁴⁾。その後の検討で、これら 4 種類の lncRNA のうち HULC、linc-RoR、linc-VLDLR の 3 種類は EV によって細胞間伝達され、レシピエント膵癌細胞へ情報伝達されている事が示唆された。更にこれら EV を添加する事によってレシピエント膵癌細胞の浸潤能が増強された。これらの結果から上記 3 種類の lncRNA は、EV による細胞間情報伝達を介し、膵癌細胞の浸潤能の制御に寄与している可能性が想定された

(図 1)。

【考察】

これまで膵癌においては K-ras、p53、p16、SMAD4 など多くの遺伝子異常が発癌に関わる事が報告されているが、膵癌における lncRNA を介したエピジェネティックな遺伝子制御機構についての報告は未だ数少ない。今回の結果から HULC、linc-RoR、linc-VLDLR の 3 種類の lncRNA が EMT 誘導サイトカインである TGFβ によって発現誘導され、EV を介した細胞間情報伝達を介して膵癌の浸潤能に影響を与える可能性が示唆された。今後これら 3 つの lncRNA が、実際にどのようなメカニズムで EMT シグナルを制御し、膵癌浸潤、転移に影響を与えているのか、更には EV を介した lncRNA の情報伝達がこれらのプロセスに与える影響を詳細に解析する予定である。

【文献】

- 1) Takahashi K, Yan I, Haga H, & Patel T (2014) Long noncoding RNA in liver diseases. *Hepatology* 60 (2) : 744-753.
- 2) Takahashi K, Yan IK, Haga H, & Patel T (2014)

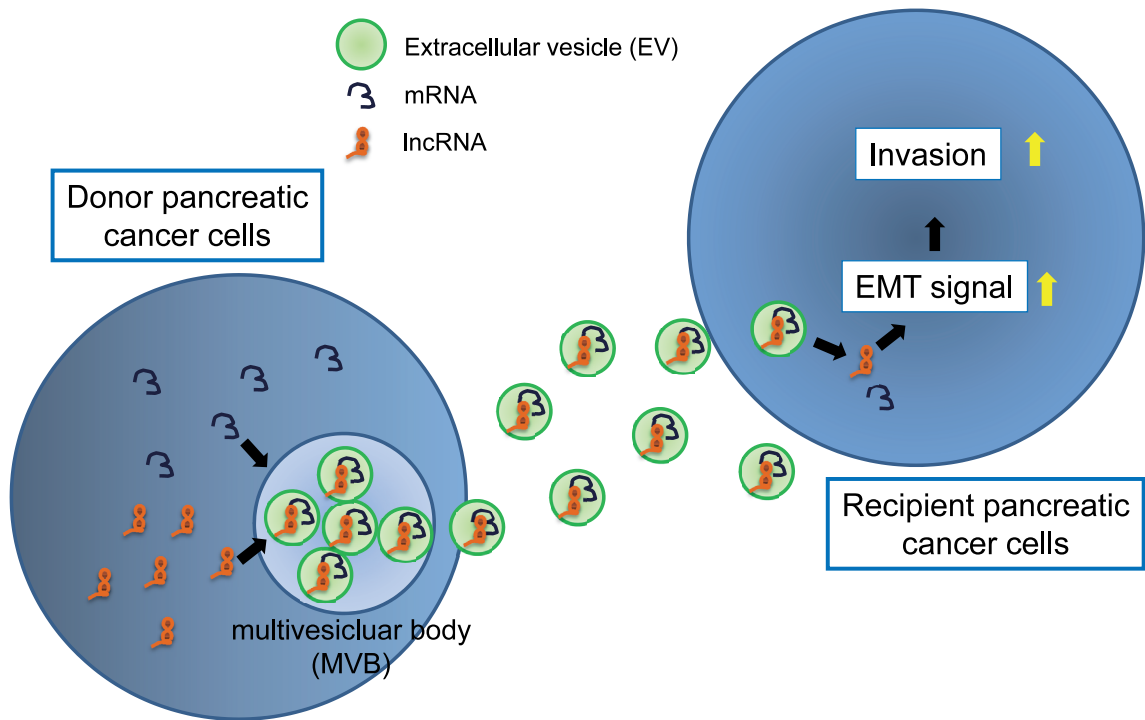


図 1 EV による細胞間情報伝達を介した lncRNA による EMT 制御機構；Linc-RoR、linc-VLDLR、HULC は EV による細胞間情報伝達を介し、膵癌細胞の浸潤能の制御に寄与している可能性が考えられた。

Modulation of hypoxia-signaling pathways by extracellular linc-RoR. *J Cell Sci* 127 (Pt7) : 1585-1594.

- 3) Takahashi K, Yan IK, Wood J, Haga H, & Patel T (2014) Involvement of extracellular vesicle long noncoding RNA (linc-VLDLR) in tumor cell responses to chemotherapy. *Mol Cancer Res* 12 (10) :1377-1387.
- 4) Kim K, et al. (2013) HOTAIR is a negative prognostic factor and exhibits pro-oncogenic activity in pancreatic cancer. *Oncogene* 32 (13) : 1616-1625.