

論 文 要 旨

The tumour-suppressive function of miR-1 and miR-133a targeting TAGLN2 in bladder cancer

膀胱癌における TAGLN2 を介した
miR-1 と miR-133a の癌抑制的作用

吉野 裕史

【序論および目的】

microRNA(miRNA)は非翻訳領域にコードされる 22 塩基ほどの短い RNA で、タンパクをコードする messengerRNA の分解や翻訳阻害により遺伝子の制御を行っている。MiRNA は様々なヒトの癌に関与するという報告がみられるが、我々は膀胱癌で発現が特異的に低下している miRNA のサブセットを報告した。その中で特に抗腫瘍効果が強かった miR-1 と miR-133a に注目し miRNA transfectant において oligo microarray を行い、膀胱癌において共通して発現が低下した Transgelin 2(TAGLN2)に注目した。TAGLN2 はアクチン関連タンパクで発癌に関与するという報告がある。我々は膀胱癌における TAGLN2 の制御機構の解明と機能解析を行った。

【材料および方法】

臨床膀胱癌 11、正常 5 検体を用いて miRNA アレイ解析を行った。癌で低発現であった miRNA の発現を real-time PCR で臨床検体において検証した。標的遺伝子については、候補 miRNA のトランスフェクタントを用いてオリゴマイクロアレイで解析した。標的遺伝子への結合を検証するためにルシフェラーゼアッセイを行った。標的遺伝子の臨床検体における発現を免疫染色で評価した。またトランスフェクタントにおける gain-of-function study を行い、増殖、遊走、浸潤能、およびアポトーシス誘導を評価した。

【結 果】

MiR-1 と miR-133a は膀胱癌において最も発現が抑制され、また腫瘍抑制効果は最も大きかった。Oligo microarray より miR-1 と miR-133a transfectant で共通して発現が低下した TAGLN2 を miR-1 と miR-133a の標的遺伝子とし実験を行った。ルシフェラーゼアッセイで miR-1 と miR-133a が TAGLN2 の 3' 非翻訳領域に結合することを確認した。TAGLN2 は増殖・遊走・浸潤・アポトーシスに関与することが示唆された。免疫染色では TAGLN2 の発現強度と Grade に有意な相関関係を認めた。

【結論及び考察】

膀胱癌の miRNA 発現プロファイルから、癌抑制的に働く miR-1 と miR-133a を見だし、その標的遺伝子で癌遺伝子的作用を有する TAGLN 2 を同定した。この経路は膀胱癌の進展において重要な役割をもち膀胱癌の新たな治療のターゲットやバイオマーカーとなる可能性を示唆するものと思われた。

(British Journal of Cancer Vol.104, No.5 2011 年 掲載)