

2015/03/09

株式会社DNAチップ研究所

TEL: 045-500-5211

E-mail: dnachip-support@dna-chip.co.jp

共同研究成果の論文発表のお知らせ

グリオーマ（神経膠腫）の機能を抑制するマイクロ RNA を同定

株式会社DNAチップ研究所では、愛媛大学、北海道大学と共に JST 研究成果最適展開支援プログラム（A-STEP）に採択され共同研究を行ってまいりました。この度共同研究の成果として、愛媛大学大学院 医学系研究科 脳神経外科学の山下大介助教らは、脳腫瘍の一種であるグリオーマ（神経膠腫）の機能を抑制するマイクロ RNA を発見いたしました。

本研究は、グリオーマ形成、再発に関わる作用機序の同定に結び付くと考えられ、癌の根治療法を生み出すと期待されます。なお、本研究成果は国際誌「Cancer Research」に掲載されました。

題名:

miR-340 suppresses the stem-like cell function of glioma-initiating cells by targeting tissue plasminogen activator

「miR-340 は、組織プラスミノゲン活性化因子を標的とすることにより、グリオーマ（神経膠腫）の癌幹細胞様の機能を抑制する」

掲載 URL:

<http://cancerres.aacrjournals.org/content/early/2015/01/27/0008-5472.CAN-14-0938.abstract>

論文概要

グリオーマ幹細胞 {Glioma-initiating cell (以下 GIC)} は神経膠芽腫に存在し、癌の再発、進行、薬剤耐性能といった癌幹細胞様の特性を有する。本研究では、マイクロ RNA のうち、miR-340 の発現量がヒト GIC で異なり、GIC が介する腫瘍形成を阻害することを発見した。さらに、この miR-340 による抑制の直接的な標的分子が組織プラスミノゲン活性化因子 {plasminogen activator (以下 PLAT)} であることを同定した。

網羅的マイクロ RNA 発現解析から、ヒト神経幹細胞と正常脳組織との比較において、すべてのヒト GIC およびヒト神経膠芽腫組織で、miR-340 の発現が有意に減少していることを確認した。GIC に miR-340 を過剰発現させると、in vitro での増殖能、浸潤性、遊走性が抑制され、細胞老化が誘導された。また、マウス脳組織では GIC による腫瘍形成が抑制さ

れた。GIC中のPLATをshRNAにより抑制すると、in vitroおよびin vivoにおいてmiR-340の過剰発現と同様の表現型を示すことから、癌幹細胞様の機能に対する組織因子としての役割が示唆された。以上のことから、miR-340が、GICにおけるPLATの阻害と、癌幹細胞としての機能を抑制する腫瘍抑制因子であることを明らかにした。

Abstract:

Glioma-initiating cells (GICs) have stem-like cell properties thought to be sufficient for recurrence, progression and drug resistance in glioblastomas. In the present study, we defined miR-340 as a differentially expressed microRNA (miRNA) in human GICs that inhibit GIC-mediated tumorigenesis. Further, we defined tissue plasminogen activator (PLAT) as a critical direct target of miR-340 for inhibition. Among miRNAs screened we found that miR-340 expression was decreased in all human GICs and in human glioblastoma tissues, compared to human neural stem cells and normal brain tissues. miR-340 overexpression in GICs suppressed their proliferative, invasive and migratory properties in vitro, triggering cell senescence in vitro and inhibiting GIC-induced tumorigenesis in mouse brains. shRNA-mediated silencing of PLAT in GICs phenocopied the effects of miR-340 overexpression in vitro and in vivo, suggesting a potential role for tissue factor in stem-like cell function. Taken together, our results identified miR-340 as a tumor suppressor that functions in GIC to enforce PLAT blockade and ablate their stem-like functions.

<用語の説明>

1. グリオーマ（神経膠腫）

脳を構成する細胞のうち神経膠細胞（グリア細胞）から発生する腫瘍

2. マイクロRNA

遺伝子発現を調整する機能を持つといわれる non-coding RNA の一種

以上