

P1-16.**microRNA 補充療法の実現へ向けた短縮化 microRNA の開発**

(大学院修士課程 2 年分子病理学分野)

○板野 華蓮、原田裕一郎、大野慎一郎
黒田 雅彦

microRNA (miRNA) は、タンパク質をコードしない 20 塩基長前後の短い RNA であり、相補的な配列を有する標的 mRNA に結合し、翻訳抑制および mRNA の分解に働くことで、標的遺伝子の発現を阻害する。生体の様々な生理活性を制御しており、がん細胞では、がん抑制の miRNA 発現が減少することが原因で複数のがん遺伝子の発現が上昇していることが明らかになっている。

減少した miRNA を外部から補う miRNA 補充療法は、複数の遺伝子を標的とする類を見ない医薬であり、内在性の RNA であるため副作用も低いことが期待される。しかし、生体への核酸投与は自然免疫反応を誘導することが、核酸医薬のひとつの実用化の障害となっている。核酸に対する免疫応答は、投与する核酸の長さに影響されるという報告があることから、本研究では、miRNA を短縮化することで免疫応答を抑えることができるかを検討した。具体的には、各種のがんにおいて抑制的に働く miR-34a に注目し、二次構造を安定化させた形状で核酸の短縮化を行った。通常の miR-34a と短縮化 miR-34a を、肺がん細胞に導入し、real-time PCR を用いて標的遺伝子の抑制効果を検討したところ、標的遺伝子の抑制活性や標的多様性の性質を保持したまま最大で通常の 2/3 ほどの長さに短縮化できた。さらに、短縮化 miR-34a をヒト単球細胞に導入し炎症性サイトカインの発現量を解析した結果、通常の miRNA の構造と比べ炎症性サイトカインの発現が抑制されていた。以上のことから、副作用が軽減された miR-34a の構造を決定することができた。さらにこの短縮化技術は、他の miRNA にも適用可能であったことから、miRNA 補充療法の臨床応用を進める基盤技術となることが期待される。

P1-17.**ヒトメラノーマ細胞におけるコリントランスポーターの同定とその機能解析**

(医学部医学科 3 年)

○岡野 智也、光畑 朋美、林 潤
島田 敏志

(大学病院：麻酔科)

屋良 美紀

(大学病院：精神医学)

岩尾 紅子

(分子予防医学)

山中 力、稲津 正人

(医学総合研究所)

稲津 正人

メラノーマは皮膚科領域で最も悪性度の高い腫瘍であり、各種治療に抵抗性を示すことでも知られており、化学療法の奏功率は 30% 以下と有効な治療法に乏しい腫瘍である。コリンは細胞にとって必須栄養素であり、細胞膜の主要な構成成分であるフォスファチジルコリンなどの合成に必須である。また、メチル基共用体のベタインなどの前駆体としても利用されて DNA やヒストンのメチル化に関与し、エピジェネティクス制御との関連性が注目されている。最近、新規のコリントランスポーターである choline transporter-like proteins (CTLs) が各種癌細胞において高発現しており、そのコリン輸送機能を阻害することにより細胞増殖抑制やアポトーシスを引き起こすことが明らかとなった。本研究は、ヒトメラノーマ細胞株である MeWo 細胞を用いて、コリン取り込み機構の特徴とコリントランスポーターの分子の実体を解明することを目的とした。また、既存医薬品のコリン取り込み作用および細胞増殖能におよぼす影響について検討し、ドラッグ・リポジショニングの可能性についても考究する。MeWo 細胞は、時間依存性および濃度依存性で Na⁺ 非依存性のコリン取り込み機構を有し、高親和性と低親和性の 2 種類の取り込み機構が存在していた。コリン取り込み作用は、細胞外 pH の酸性化で抑制され、アルカリ化で増強した。MeWo 細胞には、choline transporter-like protein 1 (CTL1) および CTL2 が高発現していた。既存医薬品は、細胞死を誘導し、Caspase-3/7 活性を増強させた。さらに、これらの