

**【目的】** *Meis1* は転写因子であり、近年では造血器腫瘍だけでなく、固形がんにおいても *Meis1* が強発現することが報告されているが、不明な点が多い。これまでに我々は、化学発がん剤 DMBA/TPA を用いた多段階皮膚発がんマウスモデルにより *Meis1* が発がん機構に重要な役割もつことを明らかにしてきた。上皮性腫瘍における *Meis1* 下流遺伝子ネットワークの解明を目的として悪性化過程の表皮由来細胞株を用いた RNA-seq と ChIP-seq データとを統合し、*Meis1* の新規標的因子の同定を試みた。

**【方法】** マウス正常皮膚由来細胞株 C5N および同マウス発がんモデルの腫瘍から樹立された細胞株 B9 (扁平上皮がん)、D3 (スピンドル型扁平上皮がん) のそれぞれの *Meis1* ノックダウン細胞株 (*Meis1* KD) を作製し、RNA-seq を実施した。

**【結果】** C5N、B9 および D3 の *Meis1* KD において発現量が 2 倍以上 ( $\geq 2$ FC) 変動した遺伝子の抽出に成功した。それらの中で悪性化を通して変動する遺伝子群としてサイトケラチンが認められた。特に、上皮性細胞マーカーにも用いられる高分子型の *Krt5/6a/6b/14/15* が C5N および B9-*Meis1* KD で発現上昇していた。さらに EMT 関連転写因子の *Snai1/2* や間葉系細胞マーカーの *Vim* が *Meis1* KD で発現低下する傾向が認められた。一方、すでに取得済みであった多段階悪性化過程の *Meis1*-ChIP-seq データと併せて解析した結果、*Krt5* および *Krt15* において正常皮膚および早期良性腫瘍で両遺伝子の 5' UTR 上流にリードピークが検出された。一方、EMT 関連転写因子 *Snai2* においても同様に検索した結果、早期良性腫瘍においてピークが検出された。そこで *Krt5*、*Krt15* および *Snai2* の 5' UTR 上流の配列を検索した結果、1 kb 以内に *Meis1* 結合モチーフのコンセンサス様配列がそれぞれ 1 つ以上確認できた。これらのことから、*Meis1* が直接的に *Krt5*、*Krt15* および *Snai2* の発現調節をしていることが予測され、RNA-seq のデータと照合すると *Meis1* が発がんステージの早期段階で *Krt5* や *Krt15* を発現抑制し、*Snai2* を発現亢進させることが考えられた。

多段階皮膚発がん悪性化に関する *Meis1* 下流候補因子とその発現制御モデル

