

【目的】 近年、長鎖非コードRNA (lncRNA) と疾患とのつながりが注目されている。我々は、胃癌関連 lncRNA を解析することで炎症からの発がんメカニズムを解明し、診断・治療法の開発につなげることを目指している。これまで我々は、健常者と胃癌患者の胃粘膜のエピゲノム解析から、胃癌背景粘膜で転写活性化する lncRNA として LUGGC1 (LncRNA Upregulated in Gastritis and Gastric Cancer 1) を同定し、LUGGC1 ががん遺伝子的に機能することを見いだした。本研究では、LUGGC1 の相互作用因子および下流標的を明らかにすることで発がんメカニズムを解明し、診断・治療法の開発につなげることを目的とした。

【方法】 胃癌細胞において LUGGC1 と相互作用するタンパクを同定するため、RNA プルダウンおよび質量分析を行った。LUGGC1 の下流標的を同定するため、胃癌細胞において LUGGC1 のノックダウンが遺伝子発現プロファイルに与える影響をマイクロアレイ解析し、定量 RT-PCR で結果を検証した。さらに胃癌以外の他がん種における LUGGC1 の発現および増殖に与える影響を解析した。

【結果】 RNA プルダウンと質量分析から、LUGGC1 と相互作用するタンパクとして PUR- α (purine-rich element binding protein A)、PUR- β (purine-rich element binding protein B)、YB1 (Y box binding protein 1) を同定した。これらはいずれも DNA/RNA 結合タンパクとして知られており、かつ PUR- α 、YB1 のノックダウンは胃癌細胞の増殖を抑制した。また遺伝子発現プロファイルの解析から、LUGGC1 が免疫応答遺伝子の発現を誘導することが示された。さらに我々は、LUGGC1 が乳がん、肝がん、大腸がんなど様々ながん種においても高発現していること、そして LUGGC1 ノックダウンが乳がん・肝がん細胞の増殖を抑制することを明らかにした。以上の結果から、LUGGC1 が PUR- α 、YB1 などと相互作用することで機能すること、LUGGC1 が免疫応答に関与しうること、そして胃癌をはじめ様々ながん種において治療標的となりうることを示された。

LUGGC1 と相互作用するタンパクおよび下流標的の同定

