

HamaMed-Repository

浜松医科大学学術機関リポジトリ

浜松医科大学 Hamamatsu University School of Medicine

Expression of tumor suppressor FHIT is regulated by the LINC00173-SNAIL axis in human lung adenocarcinoma

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2024-03-25
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 鈴木, 貴人
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000119

論文審査の結果の要旨

LINC00173 は長鎖非コード RNA の一種であり、ヒト肺腺がんでは miRNA と結合する miRNA スポンジ機能で腫瘍抑制機能を呈することが報告されているが、その機能解析は未だ十分とは言えない。そこで今回、ヒト肺腺がんにおける LINC00173 の役割をさらに明らかにするため、LINC00173 の新たな標的遺伝子を同定し、その制御機構解明を主題とした研究を行った。

はじめに、ヒト肺腺がん細胞株である A549 細胞を用いて、LINC00173 のノックダウンにより発現変動した遺伝子を網羅的遺伝子発現解析(RNA-seq)等で探索し、LINC00173 の標的遺伝子候補を抽出した。次に、LINC00173 とその標的遺伝子のプロモーター領域解析とレポーターアッセイを行い、がん関連転写因子 SNAIL の転写調節能を検討した。また、RNA 免疫沈降(RIP)法にて LINC00173 との SNAIL の結合性を検討した。さらに、LINC00173 とその標的遺伝子の発現を SNAIL のノックダウンや過剰発現、LINC00173 のノックダウンを行い、定量的 RT-PCR 法や Western blot 法にて調べた。最後に、The Cancer Genome Atlas(TCGA)データを利用し、ヒト肺腺がんにおける LINC00173 とその標的遺伝子及び SNAIL の発現量と予後の関連、および、遺伝子間における発現レベルの相関関係を解析した。

A549 細胞において LINC00173 の標的遺伝子候補として、がん抑制遺伝子である FHIT が同定された。続いて、LINC00173 と FHIT のプロモーター領域解析を行うと SNAIL 結合配列が見出され、レポーターアッセイで SNAIL を過剰発現させると両遺伝子の転写活性が低下することが示された。さらに RIP 法による解析で、LINC00173 が SNAIL と強力に結合することが示された。次に、SNAIL のノックダウンでは、FHIT と LINC00173 の発現は上昇し、また、LINC00173 のノックダウンで低下した FHIT の発現は SNAIL のノックダウンにより回復した。さらに、SNAIL の過剰発現によって FHIT タンパク質の発現は低下した。以上より、LINC00173 は SNAIL を介して FHIT を正に制御していると考えられた。最後に、TCGA データ解析で、肺腺がん(n=501)での FHIT 発現は、LINC00173 発現と正の相関、SNAIL 発現と負の相関が示された。また、FHIT と LINC00173 の低発現は共に有意な予後不良を示した。以上より、肺腺がんでは、LINC00173 -SNAIL-FHIT 軸は重要ながん制御機構の一つであると結論づけられた。

審査委員会では、本研究により肺腺がんでは FHIT 発現が *LINC00173-SNAIL* 軸により制御されていることを明らかにした点を高く評価した。以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 新村 和也 副査 鈴木 哲朗 副査 船井 和仁