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

APOBEC3B expression is promoted by lincNMR collaborating with TGF-β-Smad pathway

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-04-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 太田, 幸佑 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004349

論文審査の結果の要旨

タンパク質をコードしない 200 塩基以上の RNA と定義される long non-coding RNA (lncRNA) は近年解析が進んでいるが、機能が報告されているものは全体の 3%程度であり、それらについても発現調節機構は不明な点が多い。

申請者は、TGF-β によって誘導されがんの悪性化に関与しうる lncRNA を、RNA-Seq による網羅的遺伝子発現解析で探索し *lincNMR*（long intergenic non-coding RNA–nucleotide metabolism regulator）を見出した。この *lincNMR* の発現誘導機構と標的遺伝子を明らかにするため、さらに網羅的発現解析及び種々の遺伝子ノックダウンまた阻害剤添加実験を行い、*lincNMR* の発現は TGF-β/Smad 経路によって正に制御されること、*lincNMR* は APOBEC ファミリーの一種 APOBEC3B の発現誘導に働くことを明らかにした。APOBEC3B は、シチジンデアミナーゼ活性を通じて能動的にゲノム変異導入に働き、様々ながん種で APOBEC3B の高発現とデアミナーゼ活性関連の DNA 変異の蓄積が知られている。次に、*lincNMR* による APOBEC3B の発現調節機構の解析を行い、*lincNMR* のノックダウンによって TGF-β/ Smad 依存的な APOBEC3B 転写活性誘導が抑制されること、Smad2,3 のノックダウンにより APOBEC3B 発現が抑制されることが見出され、RNA immunoprecipitation assay から *lincNMR* と Smad2,3 の結合が示されたことから、*lincNMR* は Smad2,3 との相互作用を介して TGF-β による APOBEC3B の転写制御に働くことを明らかにした。また *in silico* 解析から、種々のがん細胞株で *lincNMR* と APOBEC3B の発現レベルが正に相関すること、*lincNMR* と APOBEC3B の高発現は肝細胞がん患者、肺がん患者の予後不良と相関することを示した。

審査委員会では、本研究により新たに同定された *lincNMR* 依存的な APOBEC3B 転写活性化機構はがんの発生や悪性化に関与する可能性があり、得られた知見はバイオマーカー・治療法の開発への展開も期待される点を高く評価した。

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　鈴木　哲朗
　　副査　才津　浩智　　副査　椙村　春彦