慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	EBV感染癌細胞におけるmicroRNAを介した転移機構の解明と臨床応用
Sub Title	Epstein-barr virus microRNA regulate metastasis
Author	秋好, 健志(Akiyoshi, Takeshi)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	EBV (Epstein Barr Virus) 感染癌細胞は高転移性を有しているが、その詳細な機能については不明な点が多く残されている。一方で、当研究グループは EBV ゲノムにコードされる microRNA (miR) である miR-BART6 が、 miRNA プロセッシングの Key 蛋白である DICER に相補的に結合して発現を抑制することを明らかにしている。また、上皮癌における転移は癌細胞が上皮間葉転換 (Epithelial-to-Mesenchymal Transition; EMT) により、接着能の消失および遊走・浸潤能を獲得することにより引き起こされる。これまでに、miR-200 が EMT 誘導転写因子の ZEB の抑制を介して EMT への移行を抑制することが報告され、乳癌細胞においては ZEB1 の調整は腫瘍形成を促進させることが報告された。つまり、上皮がん細胞において miR-200 の活性低下による EMT 転写因子の活性化を介した接着能の消失および遊走・浸潤能を獲得するというがんの転移において重要なプロセスである。さらに、その上流の DICER に対する miR-BART6 の抑制作用は、下流の EMT 関連プロセスに作用し、EMTの亢進を引き起こす可能性が示唆される。そこで、本研究では、EBV 感染癌細胞において miR-BART6 による DICER の発現抑制が miR-200 の低下を引き起こし EMT を亢進するか否か検討を行った。 miR-BART6 安定発現細胞株を用いて細胞の移動度を評価した結果、コントロールと比較して、数倍の速度で移動することが確認された。一過性に miR-BART6-5p を導入した細胞株において、EMT 誘導因子である ZEB1 および SNAI1 および SNAI2 の発現量が上昇していることが明らかとなった。一方、DICER1 の発現量は減少していた。また、miR200 family についても変動している可能性が示唆された。以上より、本研究において miR-BART6-5pの導入による DICER1の発現量の低下を介した miR200 の抑制により、EMT 転写因子の活性化が引きこされることが明らかになった。 [AIM] The aim of this in vitro study was to evaluate the effect of miR-Bart6 infection on the Epithelial -to mesenchymal transition, EMT and to investigate the mechanism of EMT via inhibition of DICER1 expression. [METHODs] Cell line; MCF-7, MDA-MB-231, mir-Bart6 stable expressed cell lines Assay; Wound healing assay, qPCR, Westernblot [Results] 1. mir-Bart6-5p decreased the expression level of DICER 1 on MCF7 cell line. 2. The expression of miR200 family were regulated by mir-Bart6-5. 3. For the wound healing assay, mir-Bart6 stable expressed MCF-7 cells moved faster than control MCF-7 cell line. [Disussion] These findings suggested that mir-Bart6 expression regulate the EMT via decreased DICER1 and miR200 expression.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180165

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2018 年度　学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

2019 年 3 月 25 日

研究代表者	所属	薬学部	職名	専任講師	補助額	500 （特B）千円
	氏名	秋好 健志	氏名（英語）	Takeshi AKIYOSHI		

研究課題（日本語）

EBV 感染癌細胞における microRNA を介した転移機構の解明と臨床応用

研究課題（英訳）

Epstein-barr virus microRNA regulate metastasis

１．研究成果実績の概要

EBV (Epstein Barr Virus) 感染癌細胞は高転移性を有しているが、その詳細な機能については不明な点が多く残されている。一方で、当研究グループは EBV ゲノムにコードされる microRNA (miR) である miR-BART6 が、 miRNA プロセッシングの Key 蛋白である DICER に相補的に結合して発現を抑制することを明らかにしている。また、上皮癌における転移は癌細胞が上皮間葉転換 (Epithelial-to-Mesenchymal Transition; EMT) により、接着能の消失および遊走・浸潤能を獲得することにより引き起こされる。これまでに、miR-200 が EMT 誘導転写因子の ZEB の抑制を介して EMT への移行を抑制することが報告され、乳癌細胞においては ZEB1 の調整は腫瘍形成を促進させることが報告された。つまり、上皮がん細胞において miR-200 の活性低下による EMT 転写因子の活性化を介した接着能の消失および遊走・浸潤能を獲得するというがんの転移において重要なプロセスである。さらに、その上流の DICER に対する miR-BART6 の抑制作用は、下流の EMT 関連プロセスに作用し、EMT の亢進を引き起こす可能性が示唆される。そこで、本研究では、EBV 感染癌細胞において miR-BART6 による DICER の発現抑制が miR-200 の低下を引き起こし EMT を亢進するか否か検討を行った。
miR-BART6 安定発現細胞株を用いて細胞の移動度を評価した結果、コントロールと比較して、数倍の速度で移動することが確認された。一過性に miR-BART6-5p を導入した細胞株において、EMT 誘導因子である ZEB1 および SNAI1 および SNAI2 の発現量が上昇していることが明らかとなった。一方、DICER1 の発現量は減少していた。また、miR200 family についても変動している可能性が示唆された。以上より、本研究において miR-BART6-5p の導入による DICER1 の発現量の低下を介した miR200 の抑制により、EMT 転写因子の活性化が引きこされることが明らかになった。

２．研究成果実績の概要（英訳）

[AIM]
The aim of this in vitro study was to evaluate the effect of miR-Bart6 infection on the Epithelial -to mesenchymal transition, EMT and to investigate the mechanism of EMT via inhibition of DICER1 expression.
[METHODs]
Cell line; MCF-7, MDA-MB-231, mir-Bart6 stable expressed cell lines
Assay; Wound healing assay, qPCR, Westernblot

[Results]
1. mir-Bart6-5p decreased the expression level of DICER 1 on MCF7 cell line.
2. The expression of miR200 family were regulated by mir-Bart6-5.
3. For the wound healing assay, mir-Bart6 stable expressed MCF-7 cells moved faster than control MCF-7 cell line.
[Disussion]
These findings suggested that mir-Bart6 expression regulate the EMT via decreased DICER1 and miR200 expression.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）