

Title	長鎖非コードRNAを標的とした新規薬剤抵抗性造血器腫瘍の克服
Sub Title	Overcoming resistance to new drug, lenalidomide, in hematological malignancy targeting LncRNA
Author	市川, 大樹(Ichikawa, Daiju)
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	<p>多発性骨髄腫は形質細胞ががん化した難治性造血器腫瘍である。近年、レナリドミドなどの免疫調節薬により予後の改善が認められている。しかしこれらでも抵抗性を示す多発性骨髄腫症例が存在しており新規薬剤の開発が急務である。一方、長鎖非コードRNA(lncRNA)は200塩基より大きなRNAで、タンパク質をコードしていないRNAである。機能は、転写調節、発癌・癌進展などに関与し多岐にわたる。しかし、IMiDs抵抗性におけるlncRNA関連性についての研究はなく、本研究ではlncRNAに焦点をあてIMiDs抵抗性を示す分子機序を解明する。レナリドミドはCRBNというE3ユビキチンリガーゼに結合することにより新たにIKZF1/3, CK1alphaといった基質が分解されることで、細胞増殖抑制やアポトーシスを誘導されることが報告されている。しかし、我々はそれらの基質が分解されても細胞死を誘導しない細胞株を見出している。レナリドミド感受性株及び耐性株についてDNA microarrayを用いて遺伝子発現量の差異をGene Set Enrichment Analysis (GSEA), 発現変動解析した。GSEAよりレナリドミド耐性細胞株群のみでエンリッチされたlncRNAのうち、耐性株群で発現上昇しているものは1種類、減少しているものは4種類であった。発現変動解析では、レナリドミド耐性細胞株群で未処理時に上昇しているものは20種類、処理下で上昇するものとして2種類同定した。また未処理において減少するものは25種類得られた。一方、レナリドミド感受性細胞株群でレナリドミド刺激依存的において上昇しているものは4種類、減少しているものは1種類であった。さらにregular PCRでも同様の発現変動が認められたlncRNAについて、レトロウイルスを用いてノックダウンしレナリドミド感受性に影響する検討している。今後は、レナリドミド感受性に影響があったlncRNAについて分子機序を解明し、IMiDs抵抗性難治性多発性骨髄腫に対する新しい治療法の開発につなげていく。</p> <p>Multiple myeloma (MM) is a hematological tumor that is characterized by malignant plasma cells. Recently, prognoses of the MM patients have been significantly improved due to treatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) including lenalidomide. However, the prognosis of MM patients with cytogenetic abnormalities remains poor.</p> <p>Long non-coding RNAs (lncRNAs) are broadly defined as longer than 200 nucleotides that do not encode proteins. It has been described that lncRNA involved in cell fates including proliferation and apoptosis by regulating RNA processing and translation. However, it remains unclear how lncRNA regulates the resistance to IMiDs in MM.</p> <p>In this study, we focused on the mechanism of IMiDs resistance in MM targeting lncRNA. Lenalidomide binds to E3 ubiquitin ligase CRBN, resulting in degradation of IKZF1/3 and CK1alpha, followed by cell death and/or suppression of proliferation. We identified the lenalidomide-resistant cell line, even if those substrates were degraded in lenalidomide stimulation. We examined gene profiles in lenalidomide-sensitive and -resistant cell lines with or without lenalidomide using DNA microarray following Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) and Differentially Expressed Genes (DEG). In GSEA, one lncRNA and four lncRNAs are enriched in lenalidomide-untreated resistance MM cell lines group as up-regulated and down-regulated lncRNAs, respectively. In DEG, twenty lncRNAs and twenty-five lncRNAs were identified in lenalidomide-resistant MM cell lines group as up-regulated and down-regulated genes, respectively. I am attempting to show that identified lncRNAs regulate lenalidomide-induced apoptosis using retroviral delivery of shRNA against human those lncRNAs. I need to reveal how identified lncRNAs involved in the sensitivity of MM cells to IMiDs in the future. The results will allow us to develop more effective drugs and therapy for IMiDs-resistant MM.</p>
Notes	
Genre	Research Paper

URL

[https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara\\_id=2018000005-20180199](https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180199)

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.

研究代表者	所属	薬学部	職名	助教	補助額	500（特B）千円
	氏名	市川 大樹	氏名（英語）	DAIJU ICHIKAWA		
研究課題（日本語）						
長鎖非コードRNAを標的とした新規薬剤抵抗性造血器腫瘍の克服						
研究課題（英訳）						
Overcoming resistance to new drug, lenalidomide, in hematological malignancy targeting LncRNA						
1. 研究成果実績の概要						
<p>多発性骨髄腫は形質細胞ががん化した難治性造血器腫瘍である。近年、レナリドミドなどの免疫調節薬により予後の改善が認められている。しかしこれらでも抵抗性を示す多発性骨髄腫症例が存在しており新規薬剤の開発が急務である。一方、長鎖非コードRNA(lncRNA)は200塩基より大きなRNAで、タンパク質をコードしていないRNAである。機能は、転写調節、発癌・癌進展などに関与し多岐にわたる。しかし、IMiDs抵抗性におけるlncRNA関連性についての研究はなく、本研究ではlncRNAに焦点をあてIMiDs抵抗性を示す分子機序を解明する。レナリドミドはCRBNというE3ユビキチンリガーゼに結合することにより新たにIKZF1/3, CK1alphaといった基質が分解されることで、細胞増殖抑制やアポトーシスを誘導されることが報告されている。しかし、我々はそれらの基質が分解されても細胞死を誘導しない細胞株を見出している。レナリドミド感受性株及び耐性株についてDNA microarrayを用いて遺伝子発現量の差異をGene Set Enrichment Analysis (GSEA)、発現変動解析した。GSEAよりレナリドミド耐性細胞株群のみでエンリッチされたlncRNAのうち、耐性株群で発現上昇しているものは1種類、減少しているものは4種類であった。発現変動解析では、レナリドミド耐性細胞株群で未処理時に上昇しているものは20種類、処理下で上昇するものとして2種類同定した。また未処理において減少するものは25種類得られた。一方、レナリドミド感受性細胞株群でレナリドミド刺激依存的において上昇しているものは4種類、減少しているものは1種類であった。さらにregular PCRでも同様の発現変動が認められたlncRNAについて、レトロウイルスを用いてノックダウンしレナリドミド感受性に影響する検討している。今後は、レナリドミド感受性に影響があったlncRNAについて分子機序を解明し、IMiDs抵抗性難治性多発性骨髄腫に対する新しい治療法の実現につなげていく。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Multiple myeloma (MM) is a hematological tumor that is characterized by malignant plasma cells. Recently, prognoses of the MM patients have been significantly improved due to treatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) including lenalidomide. However, the prognosis of MM patients with cytogenetic abnormalities remains poor.</p> <p>Long non-coding RNAs (lncRNAs) are broadly defined as longer than 200 nucleotides that do not encode proteins. It has been described that lncRNA involved in cell fates including proliferation and apoptosis by regulating RNA processing and translation. However, it remains unclear how lncRNA regulates the resistance to IMiDs in MM.</p> <p>In this study, we focused on the mechanism of IMiDs resistance in MM targeting lncRNA. Lenalidomide binds to E3 ubiquitin ligase CRBN, resulting in degradation of IKZF1/3 and CK1alpha, followed by cell death and/or suppression of proliferation. We identified the lenalidomide-resistant cell line, even if those substrates were degraded in lenalidomide stimulation. We examined gene profiles in lenalidomide-sensitive and -resistant cell lines with or without lenalidomide using DNA microarray following Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) and Differentially Expressed Genes (DEG). In GSEA, one lncRNA and four lncRNAs are enriched in lenalidomide-untreated resistance MM cell lines group as up-regulated and down-regulated lncRNAs, respectively. In DEG, twenty lncRNAs and twenty-five lncRNAs were identified in lenalidomide-resistant MM cell lines group as up-regulated and down-regulated genes, respectively. I am attempting to show that identified lncRNAs regulate lenalidomide-induced apoptosis using retroviral delivery of shRNA against human those lncRNAs. I need to reveal how identified lncRNAs involved in the sensitivity of MM cells to IMiDs in the future. The results will allow us to develop more effective drugs and therapy for IMiDs-resistant MM.</p>						
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)			