

Title	悪性胸膜中皮腫の生存、増殖、抗がん剤耐性機構の解明
Sub Title	Elucidation of the molecular mechanism of HEG1 in controlling proliferation of mesothelioma cell.
Author	森脇, 康博(Moriwaki, Yasuhiro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2020
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>中皮腫は、アスベストの曝露が主要原因で発生する悪性腫瘍として大きな社会問題となっている疾患である。早期発見が困難であることから、我々は新規中皮腫マーカーを発見すべく研究を行い、中皮腫に対して極めて優れた特異性と感度を有する抗体 (SKM9-2) の開発に成功した。また、その抗原が、ほとんど機能解析が行われていないムチン様タンパク質であるHEG1であることを同定した。更に、我々はHEG1のノックダウンまたは抗HEG1抗体により中皮腫細胞の増殖が抑制されることを見出した。そこで、本研究では、中皮腫細胞におけるHEG1シグナルの解析を行うことで、中皮腫に対する分子標的薬創製の礎を築くことを目的とした。SKM9-2ならびに、10種類以上のSKM9-2以外に新たに樹立した抗HEG1抗体を用いて、HEG1と相互作用する分子の同定を試みた。結果、増殖や分化のシグナル伝達に関与することが報告されているProtein-XがHEG1と相互作用することを新たに見出した。次に、Protein-Xを発現しHEG1を発現していないA431細胞を用いてHEG1安定発現細胞を樹立し、HEG1によるprotein-Xの局在変化ならびに中皮腫治療薬として使用されているシスプラチンへの抵抗性への影響についての解析を行った。結果、HEG1発現によりProtein-Xの局在変化ならびにシスプラチンへの抵抗性獲得が確認された。以上の結果より、HEG-1は中皮腫の増殖ならびに抗がん剤耐性にProtein-Xを介して関与している可能性が考えられた。現在、HEG1によるProtein-Xを介したシグナル伝達のより詳細な分子機序を解明するため、Biotin-Ligaseを用いた近接依存性標識法による解析を進めている。</p> <p>Malignant mesothelioma is a fatal tumor caused by past exposure to asbestos. In Japan, mesothelioma due to asbestos exposure is a major public health problem. The prognosis for mesothelioma patients is very poor. Satisfactory recovery is often not possible with chemotherapy and/or radiotherapy. Therefore, a new effective anti-mesothelioma drug is urgently required. In previous study, we isolated a highly specific anti-mesothelioma mAb, SKM9-2. SKM9-2 recognizes the sialylated protein HEG homolog 1 (HEG1), a novel mucin-like membrane protein. Furthermore, we found HEG1 knockdown or anti-HEG1 antibody treatment suppressed proliferation of mesothelioma cells.</p> <p>In the present study, we investigated the molecular mechanism of HEG1 in controlling proliferation of mesothelioma cell. Firstly, we explored novel factors, which interacts with HEG1 by co-immunoprecipitation assay. As the result, we found Protein-X which was reported to associate with cell proliferation and differentiation, interact to HEG1. Furthermore, A431 cell that expresses Protein-X but not HEG1, introduced with HEG1 gain the resistance to cisplatin an anti-tumor drug for mesothelioma. These results indicate interaction of HEG1 with Protein-X contributed in cell proliferation and anti-tumor drug resistance. To further understand molecular mechanism in depth, now we are analyzing HEG1 interacting protein by using proximity-labeling with engineered biotin-ligases.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000007-20190138

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	専任講師	補助額	300 (A) 千円
	氏名	森脇 康博	氏名 (英語)	Yasuhiro Moriwaki		
研究課題 (日本語)						
悪性胸膜中皮腫の生存、増殖、抗がん剤耐性機構の解明						
研究課題 (英訳)						
Elucidation of the molecular mechanism of HEG1 in controlling proliferation of mesothelioma cell.						
1. 研究成果実績の概要						
<p>中皮腫は、アスベストの曝露が主要原因で発生する悪性腫瘍として大きな社会問題となっている疾患である。早期発見が困難であることから、我々は新規中皮腫マーカーを発見すべく研究を行い、中皮腫に対して極めて優れた特異性と感度を有する抗体 (SKM9-2) の開発に成功した。また、その抗原が、ほとんど機能解析が行われていないムチン様タンパク質である HEG1 であることを同定した。更に、我々は HEG1 のノックダウンまたは抗 HEG1 抗体により中皮腫細胞の増殖が抑制されることを見出した。そこで、本研究では、中皮腫細胞における HEG1 シグナルの解析を行うことで、中皮腫に対する分子標的薬創製の礎を築くことを目的とした。SKM9-2 ならびに、10 種類以上の SKM9-2 以外に新たに樹立した抗 HEG1 抗体を用いて、HEG1 と相互作用する分子の同定を試みた。結果、増殖や分化のシグナル伝達に関与することが報告されている Protein-X が HEG1 と相互作用することを新たに見出した。次に、Protein-X を発現し HEG1 を発現していない A431 細胞を用いて HEG1 安定発現細胞を樹立し、HEG1 による protein-X の局在変化ならびに中皮腫治療薬として使用されているシスプラチンへの抵抗性への影響についての解析を行った。結果、HEG1 発現により Protein-X の局在変化ならびにシスプラチンへの抵抗性獲得が確認された。以上の結果より、HEG-1 は中皮腫の増殖ならびに抗がん剤耐性に Protein-X を介して関与している可能性が考えられた。現在、HEG1 による Protein-X を介したシグナル伝達のより詳細な分子機序を解明するため、Biotin-Ligase を用いた近接依存性標識法による解析を進めている。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Malignant mesothelioma is a fatal tumor caused by past exposure to asbestos. In Japan, mesothelioma due to asbestos exposure is a major public health problem. The prognosis for mesothelioma patients is very poor. Satisfactory recovery is often not possible with chemotherapy and/or radiotherapy. Therefore, a new effective anti-mesothelioma drug is urgently required. In previous study, we isolated a highly specific anti-mesothelioma mAb, SKM9-2. SKM9-2 recognizes the sialylated protein HEG homolog 1 (HEG1), a novel mucin-like membrane protein. Furthermore, we found HEG1 knockdown or anti-HEG1 antibody treatment suppressed proliferation of mesothelioma cells.</p> <p>In the present study, we investigated the molecular mechanism of HEG1 in controlling proliferation of mesothelioma cell. Firstly, we explored novel factors, which interacts with HEG1 by co-immunoprecipitation assay. As the result, we found Protein-X which was reported to associate with cell proliferation and differentiation, interact to HEG1. Furthermore, A431 cell that expresses Protein-X but not HEG1, introduced with HEG1 gain the resistance to cisplatin an anti-tumor drug for mesothelioma. These results indicate interaction of HEG1 with Protein-X contributed in cell proliferation and anti-tumor drug resistance. To further understand molecular mechanism in depth, now we are analyzing HEG1 interacting protein by using proximity-labeling with engineered biotin-ligases.</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)			
加藤嵩大, 森脇康博, 三澤日出巳, 今井浩三, 辻祥太郎.	血液中の中皮腫マーカー HEG1 を測定可能な sandwich ELISA 系の構築.	第 39 回日本分子腫瘍マーカー研究会	2019 年 9 月 25 日			
金守悠希, 森脇康博, 瀧本姿子, 三澤日出巳, 今井浩三, 辻祥太郎.	抗中皮腫効果を有する二重特異性抗体薬の開発.	第 42 回日本分子生物学会年会	2019 年 12 月 4 日			