

Title	NPM-ALK陽性ALCLにおいてサイレンシングされている新規がん抑制遺伝子の探索
Sub Title	Screening of the novel tumor suppressor genes silenced by DNA methylation in cells derived from NPM-ALK-positive ALCL
Author	上田, 史仁(Ueda, Fumihito)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>本研究では当初、NPM-ALK陽性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) 患者由来細胞においてDNAメチル化により発現抑制されている遺伝子を網羅的に解析し、がんの形質に最も寄与する遺伝子を探索することを目的としていた。計画通り、DNA脱メチル化剤 (5-Aza) により発現誘導される遺伝子として3642個の遺伝子を同定した一方で、同じALCL患者由来細胞株でもDNAメチル化によりサイレンシングされている遺伝子とされていない遺伝子が存在することが明らかになった。そこで計画を変更し、DNAメチル化によりサイレンシングされている遺伝子とされていない遺伝子の全体を明らかにし、その差異を生じる分子機構の解明をめざした。</p> <p>網羅的な解析により、ある細胞株でのみDNAメチル化によりサイレンシングされていると考えられる遺伝子を同定しただけでなく、統計学的手法によりその遺伝子群を制御する分子の推測を試みた。その結果、候補因子としてダイオキシン受容体Ahr、転写因子NF-kB、STAT1などを見出した。それぞれについてDNAメチル化に与える影響を検討し、現在までにIFNg-STAT1経路がDNAメチル化のパターン形成に関与することを明らかにしている。今後さらに分子機構を詳細に解析するとともに、この機構がその他のがんやT細胞の分化・活性化等に関与していないか検討していく予定である。</p> <p>Initially, this study was planned to comprehensively analyze genes whose expression is suppressed by DNA methylation in cells derived from NPM-ALK-positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL) patients, and screens out genes that contribute most to transformation. As planned, 3642 genes were identified as genes whose expression is induced by DNA demethylating agent (5-Aza). On the other hand, different gene expression and DNA methylation pattern was observed between cell lines derived from the same ALCL patients. Therefore, we changed the plan and aimed to clarify the whole genes that are silenced by DNA methylation and genes that are not silenced, and to elucidate the molecular mechanism that causes the difference.</p> <p>Comprehensive analysis identified genes that are thought to be silenced by DNA methylation only in certain cell lines, and I attempted to guess the molecules that control the gene silencing by statistical methods. As a result, dioxin receptor Ahr, transcription factor NF-kB, STAT1 and so on were found as candidate factors. The effects of each molecules on DNA methylation have been investigated, and it has been clarified that the IFNg-STAT1 pathway is involved in DNA methylation pattern formation. In the future, we plan to analyze the molecular mechanism in more detail and investigate whether this mechanism is involved in other cancers and T cell differentiation or activation.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200149">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200149</a>

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	上田 史仁	氏名（英語）	Fumihito Ueda		
研究課題（日本語）						
NPM-ALK 陽性 ALCL においてサイレンシングされている新規がん抑制遺伝子の探索						
研究課題（英訳）						
Screening of the novel tumor suppressor genes silenced by DNA methylation in cells derived from NPM-ALK-positive ALCL						
1. 研究成果実績の概要						
<p>本研究では当初、NPM-ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫（ALCL）患者由来細胞において DNA メチル化により発現抑制されている遺伝子を網羅的に解析し、がんの形質に最も寄与する遺伝子を探索することを目的としていた。計画通り、DNA 脱メチル化剤（5-Aza）により発現誘導される遺伝子として 3642 個の遺伝子を同定した一方で、同じ ALCL 患者由来細胞株でも DNA メチル化によりサイレンシングされている遺伝子とされていない遺伝子が存在することが明らかになった。そこで計画を変更し、DNA メチル化によりサイレンシングされている遺伝子とされていない遺伝子の全体を明らかにし、その差異を生じる分子機構の解明をめざした。</p> <p>網羅的な解析により、ある細胞株でのみ DNA メチル化によりサイレンシングされていると考えられる遺伝子を同定しただけでなく、統計学的手法によりその遺伝子群を制御する分子の推測を試みた。その結果、候補因子としてダイオキシン受容体 Ahr、転写因子 NF-<math>\kappa</math>B、STAT1 などを見出した。それぞれについて DNA メチル化に与える影響を検討し、現在までに IFN<math>\gamma</math>-STAT1 経路が DNA メチル化のパターン形成に関与することを明らかにしている。今後さらに分子機構を詳細に解析するとともに、この機構がその他のがんや T 細胞の分化・活性化等に関与していないか検討していく予定である。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Initially, this study was planned to comprehensively analyze genes whose expression is suppressed by DNA methylation in cells derived from NPM-ALK-positive anaplastic large cell lymphoma (ALCL) patients, and screens out genes that contribute most to transformation. As planned, 3642 genes were identified as genes whose expression is induced by DNA demethylating agent (5-Aza). On the other hand, different gene expression and DNA methylation pattern was observed between cell lines derived from the same ALCL patients. Therefore, we changed the plan and aimed to clarify the whole genes that are silenced by DNA methylation and genes that are not silenced, and to elucidate the molecular mechanism that causes the difference.</p> <p>Comprehensive analysis identified genes that are thought to be silenced by DNA methylation only in certain cell lines, and I attempted to guess the molecules that control the gene silencing by statistical methods. As a result, dioxin receptor Ahr, transcription factor NF-<math>\kappa</math>B, STAT1 and so on were found as candidate factors. The effects of each molecules on DNA methylation have been investigated, and it has been clarified that the IFN<math>\gamma</math>-STAT1 pathway is involved in DNA methylation pattern formation. In the future, we plan to analyze the molecular mechanism in more detail and investigate whether this mechanism is involved in other cancers and T cell differentiation or activation.</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)			