

## R2 年度 日本骨髄腫学会奨励賞 研究成果報告書

氏名	池田 翔
所属施設名	秋田大学医学部附属病院
研究課題名	多発性骨髄腫における低酸素誘導性 long noncoding RNA の機能解析と 微小環境への関与の検討
研究期間	R2 年 4 月 1 日 ～ R3 年 3 月 31 日
研究成果報告	<p>1) 論文をもって研究成果報告とする場合には以下にチェックの上、論文を添えて提出してください。</p> <p><input type="checkbox"/> 研究結果の主な内容が含まれ、本助成を受けている事が明記された論文があるため、 研究成果報告を論文に代え提出いたします。</p> <p>2) 論文がない場合には以下に報告内容を記載してください。</p> <p>低酸素環境における主要な転写因子である HIF の下流で機能する長鎖ノンコーディング RNA(lncRNA)は、新たな治療標的として有望視されており、本研究は、低酸素ストレス下で発現が上昇する lncRNA を同定し、治療抵抗性に関わる分子病態の解明および新規治療戦略の構築を目的として行いました。</p> <p>これまでの患者検体を用いた網羅的解析から、低酸素ストレスによって発現が上昇する lncRNA として LUCAT1 (Lung Cancer Associated Transcript 1) などを抽出しました。</p> <p>骨髄腫細胞株を用いた詳細な機能解析により、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ LUCAT1 の発現誘導：骨髄腫細胞株 12 株中、KMS-12-BM を除く 11 株において、低酸素培養により LUCAT1 の発現が有意に増加しました。</li> <li>・ HIF1A による発現制御：低酸素環境下において HIF1A をノックダウンした結果、LUCAT1 の発現低下が確認されました。</li> </ul> <p>これらの結果より、LUCAT1 が HIF の制御下にある低酸素誘導性の lncRNA であることが示されました。</p> <p>抗アポトーシス作用の可能性:LUCAT1 は酸化ストレス(活性酸素種:ROS)から細胞死を免れる作用を持つことが報告されており、骨髄腫細胞においても低酸素環境下での抗アポトーシスに寄与していると考えられます。現在は上記の酸化ストレス回避メカニズムの観点から研究を継続しており、今後は以下の検討を進めます。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ LUCAT1 のノックダウンによる細胞株のフェノタイプ変化（増殖、遊走、細胞死など）。</li> <li>・ 低酸素誘導性 ROS と LUCAT1 のノックダウン・過剰発現によるフェノタイプの変化。</li> <li>・ 治療応用への検討として、アンチセンスオリゴ等を用いた LUCAT1 発現抑制薬を構築し、マウスモデルにおける治療効果と既存抗がん剤(ボルテゾミド等)との相乗効果を検証する。</li> </ul> <p>これらの結果により、低酸素誘導性 lncRNA の骨髄腫分子病態における重要性が明らかとなり、治療標的または微小環境の残存病変の重要なバイオマーカーとなりうると考えられます。</p>