

178 RNAのメチル化異常による消化管癌の増殖機構の解明 工藤 健介

**【目的】** 我々の細胞の RNA は、DNA やヒストンと同様にメチル化修飾を受けており、肺癌や急性骨髄性白血病などの悪性腫瘍の発生や増殖において重要な役割をもつ事が報告され注目を集めている。消化器癌においては近年胃癌における RNA メチル化酵素 METTL3 の過剰発現が胃癌の増殖と肝転移を促進すると報告された。しかし、RNA のメチル化に関する研究はほとんどが基礎的実験に基づくデータについて論じたものであり、臨床応用には至っていないのが現状である。本研究では、消化管癌と RNA メチル化異常との関連性を探索することを目的とした。

**【方法】** 先行研究として、骨格筋芽細胞を用いて、RNA メチル化修飾酵素 METTL3 発現を制御する事により骨格筋分化に与える影響について検証した。METTL3 による骨格筋分化制御が RNA のメチル化修飾 (N6-methyladenosine: m<sup>6</sup>A) を介しているかどうか、m<sup>6</sup>A-seq によって評価した。さらに消化器癌への応用として、食道癌/胃癌/大腸癌の cell line 及び臨床検体を用いて、METTL3 の mRNA レベルを RT-qPCR にて定量し、その他の細胞株、正常組織との比較検討を行った。

**【結果】** マウス骨格筋芽細胞において METTL3 の siRNA を用いてノックダウンすると、骨格筋分化に必要な転写因子 MyoD の mRNA レベルが有意に低下し骨格筋分化も抑制された。さらに m<sup>6</sup>A-seq により MyoD mRNA の m<sup>6</sup>A 修飾部位が、5' UTR、3' UTR 主体に存在することを同定し、5' UTR を欠損させた MyoD mRNA は通常の MyoD mRNA と比較し安定性の低下を認めた。食道癌/胃癌/大腸癌細胞株において qPCR を行い METTL3 の発現を定量すると、胃癌、大腸癌と比較し食道癌細胞株では非癌細胞株や肺癌細胞株と比較し総じて METTL3 の発現が高い傾向を認めた。また、食道癌検体における癌と非癌部の METTL3 の発現を定量したが有意差はみられなかった (P=0.1389)。

**【まとめ】** 骨格筋前駆細胞において、METTL3 が m<sup>6</sup>A 修飾を介して MyoD の mRNA を維持し骨格筋分化に必要である事を示した。また、食道癌細胞株において、非癌細胞と比較し METTL3 が高発現している傾向を認めた。更なる研究により、食道癌と METTL3 の関連性、制御メカニズムの解明が期待される。

食道癌細胞における METTL3 mRNA の発現

