

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和3年4月16日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 群馬大学大学院保健学研究科
職 名 助教
研究代表者 後藤 七海

下記のとおり令和2年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:20005)

1. 共同研究課題名	多発性骨髄腫における塩基除去修復の役割の解明			
2. 共同研究目的	多発性骨髄腫(MM)は、高齢者に多く、難治で予後不良の造血器腫瘍である。分子標的薬の登場により治療成績は向上しつつあるが、治癒は難しいのが現状である。そのため、新規の治療戦略が望まれているところである。我々は以前より、DNA修復の一つである塩基除去修復に着目し、MMとの関連を解析している。本共同研究により、MMの治療抵抗性との関連をDNA修復の観点から明らかにし、新たな治療戦略の糸口とすることを目的とする。			
3. 共同研究期間	令和2年4月1日 ~ 令和3年3月31日			
4. 共同研究組織				
氏名	所属部局等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 後藤 七海	群馬大学大学院保健学研究科	助教	研究の立案・実施	
(分担研究者) 齋藤 貴之	群馬大学大学院保健学研究科	教授	研究の立案・総括	
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	遺伝子情報分野	氏名	小田 司

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

<p>6. 共同研究計画</p> <ul style="list-style-type: none">● 小田博士らのレンチウイルスベクター系を用いて APE1 並びに OGG1 の knockdown 株 overexpression 株を作製し、細胞増殖や薬剤感受性への影響を解析する。(遺伝子組換え承認番号 13-036)● 上記の細胞株に DNA 傷害性薬剤や酸化ストレスを負荷し、DNA 損傷の蓄積や DNA 損傷応答蛋白の変化を小田博士らの実験系(Comet assay や Flow cytometry)を用い、解析する。● 遺伝子発現の操作や DNA 傷害性薬剤・酸化ストレスの負荷により変化する遺伝子群を次世代シーケンスで網羅的に調査し、関連する経路を推定する。
<p>7. 共同研究の成果</p> <ul style="list-style-type: none">● APE1 knockdown 細胞株の樹立 Tet-ON System を用いた APE1 knockdown 細胞株(親株: KMM1)を樹立した。APE1 knockdown による影響を検討したところ、knockdown 株では細胞増殖が抑制されることが明らかになった。また、control に比べて、basal level の DNA 損傷量 (γ-H2AX foci)が増加することも明らかとなった。● APE1 knockdown 細胞株へのストレス負荷の影響について 前述した APE1 knockdown 株に対し、酸性環境下における細胞増殖への影響を検討した。本細胞株では、細胞増殖抑制効果の増強は見られず、むしろ酸性環境下のほうが、細胞増殖抑制効果が弱まっている可能性を示唆する結果が得られた。この検討については、他の細胞株での再検が必要と考える。● APE1 阻害剤 (E3330)による MM 細胞株への影響 E3330 により、多くの MM 細胞株で増殖が抑制されることが明らかになった。最も感受性の高かった細胞株を対象とし、microarray を用いて E3330 投与による遺伝子発現の変動を検討した。データを検討した結果、OSGIN1(Oxidative stress-induced growth inhibitor 1)の発現が上昇しており、E3330 による増殖抑制効果に関わる可能性が示唆された。また、他の細胞株でも、E3330 投与で OSGIN1 が上昇することが確認された。
<p>8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換 (本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)</p> <p>① 本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文 Saitoh T, Oda T DNA Damage Response in Multiple Myeloma: The Role of the Tumor Microenvironment 13: 504, 2021.doi: 10.3390/cancers13030504</p> <p>②この共同研究に基づくとの記載のある論文</p> <p>② 学会発表を行った主なもの3件以内(学会名、開催日、演題)</p> <p>③ 本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)</p> <ul style="list-style-type: none">● レンチウイルスベクターを用いた knockdown 株の作製状況について● knockdown や APE1 阻害剤投与による細胞株の表現型を調べるための手法の検討について