

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 6 年 4 月 23 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5年度の共同研究成果を報告します。
記

(課題番号:22011)

1. 共同研究課題名	造血器腫瘍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)や急性骨髄性白血病(AML)といった造血器腫瘍と、DNA 修復経路のひとつである塩基除去修復の関連遺伝子の関係性を明らかにすることを目的とする。MMは高齢者に多く、難治で予後不良の疾患である。またAMLも高齢化に伴い患者数が増加しており、寛解しても半数は再発する。塩基除去修復経路の関連遺伝子は、化学療法剤の薬剤耐性や患者の予後不良と関連することが知られている。本研究は、これらの疾患の治療抵抗性の機序を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指す。				
3. 共同研究期間	令和5年4月1日 ~ 令和6年3月31日				
4. 共同研究組織					
氏 名	所属等	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 生体情報検査科学講座	職名:助教 学位:博士(保健学) 取得年月日:2020.04.30	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 生体情報検査科学講座	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	粘膜エコシステム制御分野	氏 名	小田司	

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

(課題番号:)

6. 共同研究計画

- 小田博士らのレンチウイルスベクター系を用いて APEX1, OGG1 等の knockdown・knockout 株或いは 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やマイクロアレイで網羅的に調査し、関連する経路を推定する。

7. 共同研究の成果

本共同研究課題において、生体調節研究所との共同研究が貢献した内容についても具体的に記載してください。

- 薬剤誘導型 APEX1 knockout 株の樹立
過年度において小田博士のレンチウイルスベクター系を用い、AML 細胞株において APEX1 knockout 株を樹立したが、増殖抑制が極めて強く、その後の phenotype 解析に用いることが出来なかった。従って、本年度において、小田博士のTet-on システムの系を用い、薬剤誘導型 APEX1 knockout 株を樹立した。薬剤添加による Cas9 誘導により、APEX1 の発現を 50%程度まで低下させることに成功した。しかしながら、knockout 効率が低いためか、細胞増殖の phenotype にはほとんど影響はなかった。現在、より効率の良い knockout 条件を求めて、誘導条件を検討している。
- 低酸素環境における遺伝子発現の変動の解析
デフェロキサミン添加による模擬低酸素条件下において、MM 細胞株では炎症性サイトカイン・ケモカインの発現が上昇することが分かった。中でも CCL3 は MM の骨破壊に関与するケモカインであり、低酸素条件が MM の病態形成に関与している可能性が示唆された。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・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できる限り記載してください。なお、論文の場合は、PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係 e-mail : kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

③学会発表を行った主なもの3件以内(学会名、開催日、演題)

第 85 回日本血液学会学術集会, 2023/10/15, Comprehensive gene expression changes in multiple myeloma via HIF-1 stabilization by deferoxamine.

④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)

- ・レンチウイルスベクターを用いた knockout 株の作製状況について
- ・knockout 細胞株の表現型を調べるための手法の検討について
- ・網羅的遺伝子発現解析におけるサンプル調製やデータ解析の手法について