

# Knockdown of COPA, Identified by Loss-of-Function Screen, Induces Apoptosis and Suppresses Tumor Growth in Mesothelioma Mouse Model

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2011-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 須藤, 仁美 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001046">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001046</a>

順天堂大学 博士 (医学)

氏名 須藤 仁美

論文題目 Knockdown of COPA, Identified by Loss-of-Function Screen, Induces Apoptosis and Suppresses Tumor Growth in Mesothelioma Mouse Model

(機能スクリーニングにより同定した遺伝子 COPA の発現抑制はアポトーシスを誘導し、中皮腫モデルマウスの腫瘍増殖を抑制する)

#### 論文内容の要旨

中皮腫は主に胸膜や腹膜に発生する腫瘍で、アスベストのばく露歴が発症に深く関与している。過去のアスベストの使用状況から、今後数十年間に中皮腫患者数が増加すると予測されているが、現在、有効な治療法が確立されておらず、予後は極めて悪い。このことから、新たな治療法・治療薬の開発が切望されている。そこで、中皮腫の新たな治療薬開発のためのターゲット分子の探索を目的として、siRNA ライブラリーを用いた機能スクリーニングを行った。約 8,600 遺伝子をターゲットにした siRNA ライブラリーを用いて、中皮腫細胞株 (211H) に各 siRNA をトランスフェクションし、細胞増殖アッセイを行った。その結果、211H 細胞の増殖を大きく抑制する 39 遺伝子に対する siRNA を同定した。これらの遺伝子の中から、これまでに報告されている機能と増殖抑制の結果より 7 遺伝子についてアポトーシス解析を行った。その結果、これら遺伝子をノックダウンするとアポトーシスが誘導されることを見いだした。これら 7 遺伝子は、これまでアポトーシスに関連するという報告はなく、新規アポトーシス関連分子であることが示唆された。

さらに、この中の COPA は、マイクロアレイの解析より、正常中皮に比べ中皮腫で遺伝子発現が 2 倍以上亢進しているという報告があったことから、中皮腫細胞株のウエスタン解析を行い、タンパクレベルでも発現が亢進していることを確認した。また、モデル動物でも遺伝子抑制によるアポトーシスの誘導および腫瘍増殖の抑制効果を確認した。これらの結果より、この COPA 遺伝子は、中皮腫治療の有望なターゲットであることが示唆された。