

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		神経幹細胞、脳腫瘍幹細胞での <i>let-7</i> miRNA と Musashi1 蛋白質との相関			
研究テーマ (欧文) AZ		<i>let-7</i> miRNA regulation by Musashi1 protein in neural stem cells and brain tumor stem cells.			
研究氏 代表 者	カナ CC	姓)イマイ	名)タカオ	研究期間 B	2007 ~ 2009 年
	漢字 CB	今井	貴雄	報告年度 YR	2007 年
	ローマ字 CZ	IMAI	TAKAO	研究機関名	慶應義塾大学医学部
研究代表者 CD 所属機関・職名		今井貴雄 慶應義塾大学医学部・助教			
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>本研究は、tumor suppressor の性質を有する <i>let-7</i> miRNA に Musashi1 (Msi1) が特異的に結合することを発見し、Msi1 が RISC 複合体の構成因子と同一複合体にあることを端緒として開始した。<i>let-7</i> の活性を計測できる Luciferase レポーターにより、各種細胞における <i>let-7</i> 活性を調べたところ、Msi1 を発現している神経幹細胞・P19 細胞では <i>let-7</i> 活性が低く、Msi1 が発現していない NIH3T3 細胞においては <i>let-7</i> 活性が高いことを明らかにした。そこで、NIH3T3 細胞に Msi1 を強制発現させると <i>let-7</i> の活性が減少し、Msi1 は <i>let-7</i> の機能発現に対して阻害効果を有することを明らかとした。GradeIV の glioblastoma である U251 細胞、U87 細胞を用いて同様に <i>let-7</i> 活性を測定すると、NIH3T3 より低く、神経幹細胞よりは <i>let-7</i> 活性は高い中程度のものであることが明らかとなった。このことから、腫瘍の増殖を抑える戦略として <i>let-7</i> の過剰発現ではなく、<i>let-7</i> に対し inhibitor 様の機能を有する Msi1 の発現を抑える試みに方針転換した。脳腫瘍組織の MIB1 陽性増殖性画分に Msi1 は存在し、SSEA1 陽性細胞画分に Msi1 が発現することを確認している。glioblastoma における Msi1 に対し、発現量を siRNA によって減弱させると細胞増殖能が低下することが明らかとなった。また、Msi1 の siRNA によって、G0 期・G1 期の細胞が減少・G2/M 期の細胞が増加を伴い、リン酸化ヒストン H3 陽性、活性型 Caspase3 陽性細胞が増加することが明らかとなった。さらに、Msi1 発現量を siRNA で減弱させた glioma を Nod-Skid マウスの脳に移植したところ、非 siRNA 処理群に比べ、腫瘍の増殖・拡大が抑えられた。</p>					
キーワード FA	神経幹細胞	腫瘍幹細胞	let-7	RNA 結合蛋白質	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Musashi is an evolutionarily conserved family of RNA-binding proteins that is expressed in the nervous system. Recently, we found that Musashi1 directly and specifically bound to *let-7* microRNA family. Their sequences are highly conserved among many species from *Drosophila*, *C. elegans* to human. The function is known as translational repression of downstream target gene containing tumorigenic genes. In mammalian cells, *myc*, *ras*, and *hmg2* are known as targets of *let-7* miRNA. We measured *let-7* activities in various cells by using combinatorial Luciferase reporter. As a result, in Msi1-positive embryonic NSCs and P19 EC cells, *let-7* activities were low. However, they were relatively high in NIH3T3 cell in which Msi1 content was low. Furthermore, we found that Ectopic Msi1 expression in the Msi1-negative cells reduced *let-7* activity. Msi1 is expressed also in glioblastoma cells. In these cells, Msi1 exists in proliferative population. Glioma cancer stem cells are included in this population. *let-7* activity in glioma was higher than that in NIH3T3 and lower than that in neural stem cells. To try to increase *let-7* activity, we executed Msi1-siRNA knock down. Then, the reduction of Msi1 expression in glioma cells induced its loss of proliferation and tumorigenic activity in NOD-skid mouse brain in which was transplanted Msi1 siRNA-treated glioma.