

平成 16 年 3 月 17 日

氏名 須山英悟



21世紀COEプログラム

拠点：大学院工学系研究科

応用化学専攻、化学システム工学専攻、

化学生命工学専攻、マテリアル工学専攻

“化学を基盤とするヒューマンマテリアル創成”

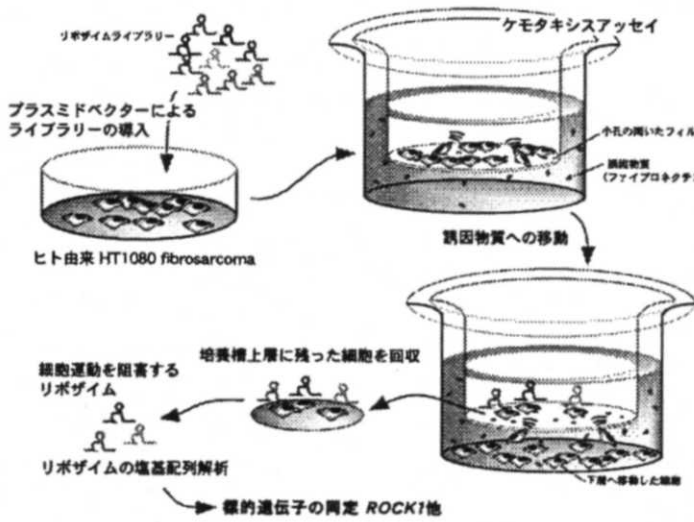
平成15年度リサーチ・アシスタント報告書

ふりがな 氏名	すやま えいご 須山 英悟	生年月日
所属機関名	東京大学 大学院工学系研究科 化学生命工学専攻	
所在地	東京都文京区本郷7-3-1	
申請時点での 学年	博士課程2年	
研究題目	細胞運動、浸潤、転移関連遺伝子の解析	
指導教官の所属・氏名	東京大学 大学院工学系研究科 化学生命工学専攻 多比良 和誠	

I 研究の成果 (1000 字程度)

(図表も含めて分かりやすく記入のこと)

本研究は、生命現象において重要な機能を果たしている遺伝子の効率の良い探索法として開発されてきたリボザイムライブラリーを用いて、がん、特にがん転移の複雑な分子メカニズムとその分子ネットワークに働く遺伝子の同定を目指したものである。リボザイムライブラリーはハンマーヘッド型リボザイムと呼ばれる RNA 酵素をランダム化したライブラリーで、国際的なヒトゲノムプロジェクトにおいて明らかとなった 3 万個とも推定される膨大な数のヒト遺伝子の機能を生体において網羅的に、迅速に、そして高効率に解析する技術、また疾病などに関わるいわゆるキー遺伝子をピックアップする技術として開発されてきた。がん転移はがん治療にとって最も深刻な現象の 1 つで、がん細胞がもともとの腫瘍から離脱した後、血管やリンパ管をつたって体の他の部位に移動し、そこで新たな腫瘍を形成することである。転移はがんの治療にとって非常に深刻な問題であるために盛んに研究が行われているが、腫瘍からの離脱、移動、新たな部位での生着と言った様々なステップが複合して初めて成立する複雑な現象であり、その分子メカニズムにはまだ明らかにすべき点が残されている。この様な背景で、がん転移が成立する際の必須なステップある細胞運動（移動）や、がん細胞が周囲の正常組織へと侵入することであり悪性腫瘍の最も特徴的な現象の 1 つである浸潤などに着目し、がん転移研究で利用されるケモタキシスアッセイ、インベージョンアッセイ、経尾静脈転移実験モデルといった実験法とリボザイム



ライブラリーを用いてそれらに関与する遺伝子の同定を試みた。(図：細胞運動に関与する遺伝子の探索実験スキーム) その結果、細胞運動、浸潤また転移に関与する遺伝子として *ROCK1* 遺伝子、*Gem* GTPase 遺伝子、*Stim1* 遺伝子などの同定に成功した。特に *ROCK1* 遺伝子については、そのがん治療標的因子としての有効性の検討を行った。

以上まとめとして、本研究ではがん転移に働く遺伝子の同定を行い、それらの遺伝子のがん転移抑制に向けた治療標的因子としての可能性を検討した。

II (1) 学術雑誌等に発表した論文A (掲載を決定されたものを含む.)

共著の場合、申請者の役割を記載すること。

(著者、題名、掲載誌名、年月、巻号、頁を記入)

Publication

1. Suyama, E., Kawasaki, H., Nakajima, M., and Taira, K. Identification of genes involved in cell invasion using a library of randomized hybrid ribozymes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 5616-5621, 2003.
2. Minoshima, H., Suyama, E., Kawasaki, H., and Taira, K. Cancer gene validation using ribozymes and macroarray. *Nucleic Acids Res. Suppl.*, **3**, 251-252, 2003.
3. Suyama, E., Kawasaki, H., and Taira, K. Use of a ribozyme library for validation of gene functions and cellular pathways. *Nucleic Acids Res. Suppl.*, **3**, 253-254, 2003.
4. Nelson, L.D., Suyama, E., Kawasaki, H., and Taira, K. Use of random ribozyme libraries for the rapid screening of apoptosis- and metastasis-related genes. *Targets*, **2**, 191-200, 2003.
5. Onuki, R., Bando, Y., Suyama, E., Katayama, T., Kawasaki, H., Baba, T., Tohyama, M., and Taira, K. An RNA-dependent protein kinase is involved in tunicamycin-induced apoptosis and Alzheimer's disease. *EMBO J.* **23**, 959-968, 2004.
6. Suyama, E., Wadhwa, R., Kawasaki, H., Yaguchi, T., Kaul, S. C., Nakajima, M., and Taira, K. LIM kinase-2 targeting as a possible anti-metastasis therapy. *J. Gene Med.*, in press, 2004.

日本語総説

1. 川崎広明、須山英悟、多比良和誠：ハイブリッド型リボザイムライブラリーを用いた新規機能遺伝子の同定、ゲノム医学、メディカルレビュー社、vol.3、no.3、349-356、2003.
2. 伊与真由、川崎広明、須山英悟、多比良和誠：効く機能性核酸をつくる⑦マキシザイムを用いた特異的遺伝子発現ノックアウト法 (2)、Pharm Tech Japan、じほう、vol.19、no.7、1177-1185、2003.
3. 須山英悟、川崎広明、多比良和誠：RNA 工学による癌研究と遺伝子治療、Bio ベンチャー、羊土社、vol.3、no.4、27-31、2003.
4. 須山英悟、川崎広明、多比良和誠：アンチセンス研究入門、機能性核酸を用いた特異的遺伝子発現制御 (10)、ファンクショナルゲノミクスへのリボザイムの応用、Antisense、アンチセンス DNA/RNA 研究会、vol.7、no.1、29-45、2003.
5. 須山英悟、川崎広明、多比良和誠：*in vivo* ジーンディスカバリー・遺伝子ネットワーク、蛋白質核酸酵素増刊号、化学と生物学の接点がつくる NEW バイオロジー (多比良和誠、菅裕明編)、共立出版、vol.48、no.11、1457-1463、2003.
6. 養島弘、須山英悟、川崎広明、多比良和誠：RNAi による遺伝子機能阻害とそのウイルス感染症治療への応用、日本ウイルス学会、vol.53、no.1、7-14、2003.
7. 須山英悟、多比良和誠：癌転移関連遺伝子の探索、日本臨床 2003 年増刊「癌転移—基礎と臨床のアップデート—」、日本臨床社、印刷中、2003.

II (2) 学会において申請者が口頭発表もしくはポスター発表した論文
(共同研究者(全員の氏名)、題名、発表した学会名、場所、年月を記載)

発表者:

Eigo Suyama, Hiroaki Kawasaki, Tatsuhiko Kasaoka, Motowo Nakajima, and Kazunari Taira

題 目:

Identification of genes involved in cell migration and invasion using a library of randomized ribozymes.

学会名:

American Association for Cancer Research 2003 Annual Meeting

場所等:

アメリカ、ワシントン DC 2003 年 7 月

発表者:

Eigo Suyama

題 目:

Gene identification and validation by using a library of randomized ribozymes

学会名:

1st COE21 International Symposium on Human-Friendly Material Based on Chemistry

場所等:

東京大学・東京 2003 年 8 月

発表者:

Eigo Suyama, Hiroaki Kawasaki, and Kazunari Taira

題 目:

Use of a ribozyme library for validation of gene functions and cellular pathways.

学会名:

第 3 回国際核酸化学シンポジウム

場所等:

北海道大学・札幌 2003 年 9 月 19 日