



Comprehensive Analysis of N6-Methyladenosine (m6A) RNA Methylation Regulators in Soft Tissue Leiomyosarcoma

軟部組織平滑筋肉腫における N6-メチルアデノシン (m6A) RNA メチル化制御因子の包括的解析

Lab Invest. 2025 Nov;105(11):104221. doi: 10.1016/j.labinv.2025.104221.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40744224/>

【背景】本研究では、軟部組織平滑筋肉腫 (leiomyosarcoma : LMS) における m6A RNA メチル化制御因子の役割を、臨床検体解析・公開データ解析・機能解析を組み合わせて包括的に検討した。

m6A は RNA 修飾の中で最も代表的な機構であり、がんの発生や進展、免疫制御への関与が注目されているが、LMS における意義はこれまで十分に検討されていなかった。本研究では、METTL3、METTL14、WTAP、FTO、ALKBH5、YTHDF1-3 などの m6A 修飾制御因子に着目し、c-Myc および PD-L1 発現との関連を中心に解析を行った。

【方法と結果】

TCGA 公開データ (53 例) の解析では、METTL3 高発現が予後不良と関連することが示された。さらに、LMS 細胞株を用いたノックダウン実験と RNA-seq 解析により、m6A 修飾制御因子が c-Myc 標的遺伝子群や IFN- γ シグナル経路に影響を与えることが明らかとなった。特に、YTHDF2 は IFN- γ 誘導性 PD-L1 発現を制御する因子として機能することが示された。

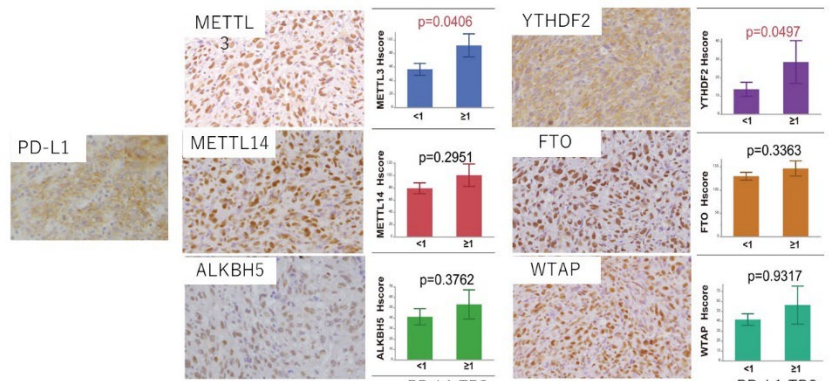
加えて、69 例の臨床検体を用いた免疫組織化学的解析では、m6A 修飾制御因子の発現が c-Myc 発現、細胞分裂活性、PD-L1 発現と相関することが確認された。多変量解析では、YTHDF2 低発現および WTAP 高発現が独立した予後不良因子であった。

【結語】

本研究は、LMS における m6A エピトランスクリプトーム制御が、腫瘍増殖と免疫回避の双方に関与することを示した初の包括的解析であり、免疫チェックポイント阻害療法との併用を含む新たな治療標的の可能性を提示するものである。

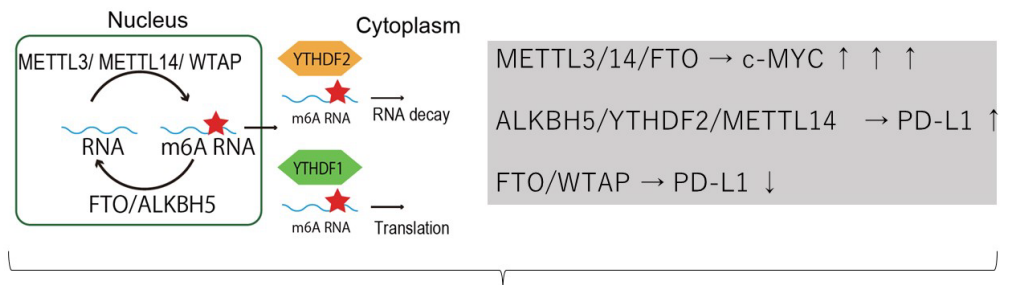
(筆頭著者 岩崎健)

PD-L1発現とm6A制御因子の関係



PD-L1-陽性例: METTL3 ↑ ↑, YTHDF2 ↑ ↑

m6A 修飾に関するライター、イレイサー、リーダーのバランスが、PD-L1 や c-Myc の発現制御に関与している可能性が示唆される



m6A 制御因子の発現不均衡は腫瘍形成を促進する

m6A 制御因子は、免疫療法を見据えた LMS の治療標的として有望である