

研究区分		一般共同研究																																										
研究課題		Gan (Wnt・PGE2 活性化) マウスと c-myc 活性化マウス (FIR+/-) の交配による胃癌悪性化メカニズムとバイオマーカー候補の探索																																										
研究代表者	所属・職名・氏名	千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学・准教授・松下一之																																										
研究分担者	所属・職名・氏名	千葉大学医学部附属病院・助教・佐藤守																																										
	所属・職名・氏名	千葉大学大学院医学研究院・バイオメディカル研究センター・教授・幡野雅彦																																										
	所属・職名・氏名	千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学・教授・野村文夫																																										
受入担当教員	職名・氏名	教授・大島正伸																																										
【研究目的】	臨床に役立つスキルス胃癌の早期診断マーカーを同定する。「Gan マウス」受精卵（熊本大学動物センターから輸送）を千葉大動物舎で生体にして（幡野雅彦教授）「FIR [±] マウス」と交配することにより「Gan マウス」に発生する低悪性度胃癌に浸潤や転移が見られるかを調べる。本研究では FIR ^{+/+} と Gan マウスを交配させ（掛け合わせ）、ヒト悪性化胃がんを分子機序から再現する新規悪性胃がん病体モデル (Gan・FIR ^{+/+} マウス) を作製する。さらに交配により発症したがんを解析する事により、胃癌の悪性化に関わる標的遺伝子（マイクロアレイ）やタンパク質群（プロテオーム）を同定する。本研究により、悪性胃がんの良いモデルマウスを作製するとともに、胃がんの悪性化メカニズムを解明し、胃がん患者と死亡者を減らす事につながる新しい胃がん治療薬／診断薬の開発につながる研究成果を得たいと考えている。将来的にはスキルス胃癌の早期診断マーカーの実用化につなげたい。																																											
【研究内容・成果】	<p>本年度は本研究の目的である悪性胃がん病体モデル (Gan・FIR^{+/+}マウス) が2匹 (オス・メス各1匹) が誕生した。今後はこれらマウスの胃癌の性状（組織型やがん浸潤の程度、癌関連分子の発現など）を詳細に調べる。</p> <p style="text-align: center;">マウスタイピングPCRの結果</p> <p>♀ C-217(FIR KO Heteroマウス)と♂ GanA-5(K19-wnt1/C2mEトランスジェニックマウス)を交配させて、2/22に5匹の子供が生まれました。タイピングPCRをした結果、K19-wnt1/C2mEトランスジェニック/ FIR KO Heteroマウスが2匹生まれました。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>COX-2</th> <th>mPGES-1</th> <th>Wnt1</th> <th>FIR KO</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gan B-508</td> <td>♀</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>Hetero</td> <td>K19-Wnt1/C2mE/FIR KO Hetero</td> </tr> <tr> <td>Gan B-509</td> <td>♀</td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> <td>Hetero</td> <td>K19-C2mE/FIR KO Hetero</td> </tr> <tr> <td>Gan B-510</td> <td>♂</td> <td></td> <td></td> <td>○</td> <td>Wild</td> <td>K19-Wnt1</td> </tr> <tr> <td>Gan B-511</td> <td>♂</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>Hetero</td> <td>K19-Wnt1/C2mE/FIR KO Hetero</td> </tr> <tr> <td>Gan B-512</td> <td>♂</td> <td>○</td> <td>○</td> <td></td> <td>Wild</td> <td>K19-C2mE</td> </tr> </tbody> </table>				COX-2	mPGES-1	Wnt1	FIR KO		Gan B-508	♀	○	○	○	Hetero	K19-Wnt1/C2mE/FIR KO Hetero	Gan B-509	♀	○	○		Hetero	K19-C2mE/FIR KO Hetero	Gan B-510	♂			○	Wild	K19-Wnt1	Gan B-511	♂	○	○	○	Hetero	K19-Wnt1/C2mE/FIR KO Hetero	Gan B-512	♂	○	○		Wild	K19-C2mE
		COX-2	mPGES-1	Wnt1	FIR KO																																							
Gan B-508	♀	○	○	○	Hetero	K19-Wnt1/C2mE/FIR KO Hetero																																						
Gan B-509	♀	○	○		Hetero	K19-C2mE/FIR KO Hetero																																						
Gan B-510	♂			○	Wild	K19-Wnt1																																						
Gan B-511	♂	○	○	○	Hetero	K19-Wnt1/C2mE/FIR KO Hetero																																						
Gan B-512	♂	○	○		Wild	K19-C2mE																																						
【成果等】	<p>【主な論文発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> Kazami T, Nie H, Satoh M, Kuga T, <u>Matsushita K</u>, Kawasaki N, Tomonaga T and Nomura F. Nuclear accumulation of annexin A2 is involved in chromosomal instability by coilin-mediated centromere damage. Oncogene, 2014; 27 October, Rahmutulla B, <u>Matsushita K (corresponding author)</u>, Nomura F. Alternative splicing of DNA damage response genes and gastrointestinal cancers. Review. World J of Gastroenterology. 2014;20:17305-13. Tanaka N, Araki K, Mizokami D, Miyagawa Y, Yamashita T, Tomifujii M, Ueda Y, Inoue M, Hasegawa M, <u>Matsushita K</u>, Nomura F, Shimada H, Shiotani A. Sendai virus-mediated c-myc suppressor far-upstream element binding protein interacting repressor gene transfer suppresses head and neck squamous cell carcinoma. Gene 																																											

	<p>Therapy. 2015;22:297-304.</p> <p>4. Mizokami D, Araki K, Tanaka N, Suzuki H, Tomifuji M, Yamashita T, Ueda Y, Shimada H, <u>Matsushita K</u>, Shiotani A. Gene therapy of c-myc suppressor FUSE-binding protein-interacting repressor by Sendai virus delivery prevents tracheal stenosis. Plos One. 2015;10:e0116279.</p> <p>5. <u>Matsushita K</u>, Kitamura K, Rahmutulla B, Tanaka N, Ishige T, Satoh M, Hoshino T, Miyagi S, Mori T, Itoga S, Shimada H, Tomonaga T, Kito M, Nakajima-Takagi Y, Kubo S, Nakaseko C, Hatano M, Miki T, Matsuo M, Fukuyo M, Kaneda A, Iwama A and Nomura F. Haploinsufficiency of the c-myc transcriptional repressor FIR, as a dominant negative-alternative splicing model, promoted p53- dependent T-cell acute lymphoblastic leukemia progression by activating Notch1. Oncotarget. 2015;6:5102-17</p>
	<p>【学会発表】</p> <p>1. 松下一之、佐藤 守、朝長 毅、野村 文夫。 Interactions between SF3b1(SAP155) and FUSE-binding protein-interacting repressor (FIR) coordinates c-Myc and P27Kip1 expression revealed by GeLC-MS analysis. 第12回JHUP0 2014. (つくば市)。 2014.7.17-18.</p>
	<p>【その他特筆事項】</p> <p>なし</p>