

平成 26 年度 金沢大学がん進展制御研究所 共同研究報告書

| | | |
|-----------|--|-----------------|
| 研究区分 | 一般共同研究 | |
| 研究課題 | 大腸がんにおける Wnt 経路標的分子 CRD-BP の分子病理学的特性と病態の解明 | |
| 研究代表者 | 所属・職名・氏名 | 金沢医科大学・教授・小坂健夫 |
| 研究分担者 | 所属・職名・氏名 | 金沢医科大学・准教授・木南伸一 |
| | 所属・職名・氏名 | 金沢医科大学・講師・藤田秀人 |
| | 所属・職名・氏名 | 金沢医科大学・大学院・大西敏雄 |
| | 所属・職名・氏名 | 金沢医科大学・大学院・富田泰斗 |
| 受入担当教員 | 職名・氏名 | 教授・源利成 |
| 【研究目的】 | <p>大腸がんの分子病態のなかでも Wnt 経路の活性化は重要であるが、そのがん病態における役割は研究途上である。本研究では、これまでの共同研究で集積してきたがん組織検体とデータをもとに、がん組織におけるβ-カテニン/Tcf 複合体の転写標的分子 CRD-BP (coding region determinant- binding protein) の発現を調べ、既知のがん関連分子の異常や臨床病理学的因子などを総合的に比較解析する。これにより、CRD-BP が大腸がんの病態、進行度や治療後経過の分子指標となるかを検討し、大腸がんにおける Wnt 経路の病理作用の一端を明らかにすることを目的とする。</p> | |
| 【研究内容・成果】 | <p>【背景】 大腸癌細胞において CRD-BP は β-catenin と IκBα (inhibitor of nuclear factor-κB α) に共通の E3 ユビキチン連結酵素 β-TrCP1 (β-transductin repeats-containing protein)、c-myc、IGF-II (insulin-like growth factor-II) の mRNA を安定化するトランス因子であり、β-catenin により発現誘導されることを見出した。これまでに、少数例の大腸癌や卵巣癌を対象に CRD-BP の発現解析が報告されているが、癌病態との関連は明らかではない。本研究では、ヒト大腸癌における CRD-BP の発現が複数の細胞増殖経路を誘導すると仮定し、mRNA レベルでの分子発現の関連性や臨床病理学的因子と比較解析することで、CRD-BP が癌病態の分子指標になるかを検討した。</p> <p>【方法】 ヒト大腸癌摘出検体 74 例の腫瘍及び正常粘膜の新鮮組織検体から cDNA を調製し、RT-PCR を用いて標的遺伝子 CRD-BP、β-TrCP1、c-myc と IGF-II の発現解析を実施し、GAPDH を内部対照としたΔΔCt 法により相対的に評価した。統計解析は T 検定、χ²検定を用いて解析し、p<0.05 を有意差ありとした。</p> <p>【結果】 大腸癌において標的遺伝子別の発現高値症例は CRD-BP: 23%、β-TrCP1: 28%、c-myc: 21%、と IGF-II: 18%であった。分子発現の関連性は、CRD-BP と β-TrCP1 (p=0.004)、c-myc (p= 0.0006) の発現に有意差を認め、CRD-BP 発現高値群で β-TrCP1 と c-myc は高値となる相関が認められたが、IGF-II との相関関係はなかった。臨床病理学的因子との解析では、β-TrCP1 が年齢で p= 0.01 と高齢者では発現高値となり、進達度で p=0.02 と SS 以深と進行した症例で高値であった。IGF-II は直腸癌で p=0.01 となり、結腸癌よりも直腸癌で高値となった。CRD-BP と c-myc は病理学的因子との関連性は認められなかった。</p> <p>【まとめ】 大腸癌において β-catenin の活性化により誘導される CRD-BP は、β-TrCP1 と c-myc の発現を介して腫瘍の増殖を促進すると考えられた。そして、原発腫瘍における CRD-BP の発現は深達度や病期の分子指標となりうる可能性があることが示唆された。</p> | |
| 【成果等】 | <p>【主な論文発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 舟木洋, 三浦聖子, 森岡絵美, 甲斐田大資, 大西敏雄, 大野由夏子, 富田泰斗, 野口美樹, 藤田秀人, 木南伸一, 中野泰治, 上田順彦, 小坂健夫: 進行・再発食道癌における Biweekly Docetaxel / Nedaplatin 併用療法の検討, 癌と化療, 41:2384-2386, 2014. 2. K.Matsunaga, R.Hayashi, T.Otsuka, D.Kaida, N.Ueda, T.Kosaka, T.Arisawa: A case of IgG4-related disease complicated by duodenal bulbitis with IgG4-positive plasma cell infiltration, Endoscopy, 46:E408-E410, 2014. 3. 大西敏雄, 上田順彦, 小坂健夫, 中田聡子, 湊宏: 無治療で 1 年 4 カ月の経過観察後に治癒切除し得た intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB) の 1 例, 胆道, 28:81-88, 2014. 4. 上田順彦, 甲斐田大資, 富田泰斗, 大西敏雄, 舟木洋, 藤田秀人, 木南伸一, 中野泰治, 小坂健夫: 長期生存が得られた 16 番リンパ節転移陽性 IPMN 由来浸潤癌の 1 例, 癌と化療, 41:2202-2204, 2014. | |

| | |
|--|---|
| | <p>【学会発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tomita Y, Miura S, Fujita J, Morioka E, Kaida D, Oonishi T, Oono Y, Noguchi M, Funaki H, Fujita H, Kinami S, Nakano Y, Ueda N, Kosaka T, Minamoto T. Expression and clinical relevance of CRD-BP in colorectal cancer. The 8th International Conference of the International Society of Gastroenterological Carcinogenesis: Symposium 2 “New Frontier in Cancer Genome Research”, November 13th~14th, 2014, Hotel Nikko Fukuoka, Fukuoka, Japan. 2. 富田泰斗, 三浦聖子, 藤田 純, 森岡絵美, 甲斐田大資, 大西敏雄, 大野由夏子, 野口美樹, 舟木洋, 藤田秀人, 木南伸一, 中野泰治, 上田順彦, 小坂健夫, 源 利成. 大腸癌における CRD-BP の発現と臨床病理学的因子との関連. 第 25 回日本消化器癌発生学会総会: シンポジウム2「がんゲノム研究の新展開」, 2014 年 11 月 13 日, 14 日, ホテル日航福岡, 福岡. 3. T.Kosaka, J.Fujita, Y.Tomita, T.Onishi, S.Kinami : A Conversuin Gastrectomy for Patients with Initially Unresectable Stage VI Gastric Cancer Provides Survival Benefit., 11th International Conference of the Asian Clinical Oncology Society, (Taipei, ' 14.05). 4. Y.Tomita, S.Kinami, S.Miura, J.Fujita, E.Morioka, D.Kaida, T.Onishi, Y.Ono, M.Noguchi, H.Funaki, H.Fujita, Y.Nakano, N.Ueda, T.Kosaka, T.Minamoto : The Expression and the Clinical Role of the CRD-BP, the Transcriptional Target of the β-Catemin in the Wnt Signaling Pathway, in the Colorectal Cancer, 11th International Conference of the Asian Clinical Oncology Society, (Taipei, ' 14.05). 5. 富田泰斗, 藤田秀人, 藤田純, 甲斐田大資, 大西敏雄, 舟木洋, 木南伸一, 中野泰治, 上田順彦, 小坂健夫, 黒瀬望, 湊宏: 当院における内分泌細胞腫瘍の 7 例の検討, 第 80 回大腸癌研究会, (東京, ' 14.01), 第 80 回大腸癌研究会プログラム・抄録集, 88, 2014. 6. 富田泰斗, 藤田秀人, 三浦聖子, 藤田 純, 森岡絵美, 甲斐田大資, 大野由夏子, 大西敏雄, 野口美樹, 舟木 洋, 木南伸一, 中野泰治, 上田順彦, 小坂健夫: 当院における大腸癌肺転移切除症例の検討, 第 36 回日本癌局所療法研究会, (八尾, 14.06), 第 36 回日本癌局所療法研究会プログラム・抄録集, 96, 2014 |
| | <p>【その他特筆事項】 なし</p> |