

研究区分		一般共同研究
研究課題		Nestin の制御による、膵癌幹細胞および腫瘍新生血管に対する新たな治療戦略
研究代表者	所属・職名・氏名	東京都健康長寿医療センター・医長・松田陽子
研究分担者	所属・職名・氏名	日本医科大学医学部・准教授・石渡俊行
	所属・職名・氏名	日本医科大学医学部・ポストドクター・吉村久志
	所属・職名・氏名	日本医科大学外科学・准教授・中村慶春
	所属・職名・氏名	日本医科大学外科学・助教・松下晃
	所属・職名・氏名	日本医科大学外科学・助教・進士誠一
受入担当教員	職名・氏名	教授・源利成
【研究目的】	<p>これまでに申請者らは、中間径フィラメントタンパク質である nestin について、膵癌の治療標的としての有用性を検討してきた。浸潤性膵管癌の約 30%の症例で nestin の発現を認め、その発現が膵癌の浸潤と関連することを報告した。Nestin を抑制することで、膵癌の癌幹細胞および癌周囲の新生血管形成を抑制することが可能であり、膵癌の新たな治療標的になり得ると考えた。本研究では、膵癌における nestin のリン酸化を抑制することで nestin の機能を効果的に制御することが可能になるとの仮説に基づき、nestin のリン酸化制御による新たな膵癌治療法の開発を目指す。</p>	
【研究内容・成果】	<p>ヒト膵癌培養細胞株を用い、nestin およびリン酸化 nestin の発現量を抑制する化学物質の探索を開始した。細胞播種後に薬剤投与を行い、その後、細胞を固定、nestin およびリン酸化 nestin に対する一次抗体で蛍光染色を行った。蛍光強度を InCellAnalyzer 6000 (GE ヘルスケア) にて測定した。また、同様のサンプルを用いて、RNA を抽出、real time PCR にて nestin messenger RNA 量を測定した。</p> <p>Nestin タンパク質やリン酸化 nestin タンパク質の発現量は、nestin messenger RNA 量と相関を示さなかった。一方、nestin タンパク質とリン酸化 nestin の発現量は正の相関を示した。</p> <p>リン酸化 nestin タンパク質の発現量を著明に抑制する化学物質として、cyclin dependent kinase、AKT、EGFR に対する阻害剤が同定された。逆に、リン酸化 nestin の発現量を亢進させる化学物質として、ブルトン型チロシンキナーゼや heat shock protein、TGFβ 受容体、cyclin dependent kinase に対する阻害剤が同定された。また、これら阻害剤の癌細胞数や nestin タンパク質の発現量への影響は、一定した結果を認めなかった。</p> <p>今回の検討から明らかとなった主な経路は、nestin の発現量や機能を制御するものとしてこれまでに報告されているが、本研究によって、リン酸化制御が nestin の機能を制御につながる可能性が示唆された。今後は、nestin リン酸化を抑制する新規化合物探索へ向け、さらに検討を進める。</p>	
【成果等】	<p>【主な論文発表】</p> <p><u>Matsuda Y</u>, Yoshimura H, Ueda J, Naito Z, Korc M, Ishiwata T: Nestin delineates pancreatic cancer stem cells in metastatic foci of NOD/Shi-scid, IL-2γnull (NOG) mice, Am J Pathol 2014, 44: 1118-30.</p> <p>【学会発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><u>Matsuda Y</u>, Yoshimura H, Suzuki T, Naito Z, Kawahara K, 他 3 名: Inhibition of Phosphorylation of Nestin Decrease Pancreatic Cancer Cell Growth. American association for cancer research, 104th annual meeting, April 2013.</li> <li><u>松田 陽子</u>, 吉村 久志, 内藤 善哉, 鈴木 妙子, 河本 陽子, 川原 清子, 石渡 俊行: 膵癌の新たな治療標的としてのリン酸化 nestin. 第 72 回 日本癌学会学術総会. 2013 年 10 月</li> <li><u>松田 陽子</u>, 吉村 久志, 松下 晃, 中村 慶春, 内田 英二, 他 2 名: 膵癌における nestin の発現と分子標的としての有用性. 第 24 回 日本消化器癌発生学会. 2013 年 9 月</li> </ol> <p>【その他特筆事項】</p> <p>なし</p>	