

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	がん抑制遺伝子 p53 機能喪失を伴った新規悪性胃がん病体モデルの作製と解析
研究代表者	所属・職名・氏名 国立がん研究センター研究所・主任研究員・大木理恵子
受入担当教員	職名・氏名 教授・大島正伸
【研究目的】	<p>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。</p> <p>大島正伸教授が作製した胃がんモデルマウスである Gan マウス(K19-Wnt1/C2mE transgenic mouse)は、100%の頻度で胃がん(intestinal adenocarcinoma)を発症する。また、この際に生じた癌は、悪性度が低く、p53 遺伝子は野生型である事がこれまでに判明している。そこで、本研究では Gan マウスを p53 欠損マウスと掛け合わせ、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を作製する。さらに、このマウスで発症したがんを解析する事により、胃がんの悪性化に関わる p53 標的遺伝子群を同定する。このようにして選出されたがん悪性化を抑制する p53 標的遺伝子は、細胞レベル、遺伝子欠損マウスを使った個体レベルでの機能解析を行う。</p>
【研究内容・成果】	<p>これまでに p53 遺伝子欠損 Gan マウスの作製に成功している。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 消化器がんモデルマウス(K19-Wnt1/C2mE transgenic mouse)と p53 欠損マウスを掛け合わせる。p53 を野生型で持つマウス、p53 を持たないマウスから生じたがん組織を採取した。p53 欠損 Gan マウスの胃癌組織では、通常の Gan マウスには見られない浸潤が認められ、p53 欠損が実際にがんの悪性化を引き起こす事が示された。</li> <li>2. 得られた癌組織より、mRNA を精製した。p53 を野生型で持つ Gan マウスの胃癌では p53 が活性化しており、p53 標的遺伝子が転写誘導されていた。今後、マイクロアレイ発現解析により、p53 依存性に発現する遺伝子群を同定する。</li> <li>3. 申請者は、ゲノムワイドな p53 結合部位を ChIP-chip 解析により同定している。そこで、p53 依存性に発現する遺伝子の中から、p53 結合が認められる遺伝子、すなわち p53 の直接の標的遺伝子を同定する。</li> <li>4. 同定した遺伝子が、胃がんの発生及び悪性化とどのように関わるか解析する。今後、さらに詳細に p53 欠損 Gan マウスで発症した癌を解析することにより、胃癌の悪性化をいかにして p53 が抑制しているか明らかにしたいと考えている。</li> </ol>
【成果等】	<p>【主な論文発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Rieko Ohki</u> (corresponding author), Kozue Saito, Yu Chen, Tatsuya Kawase, Yukie Aita, Nobuyoshi Hiraoka, Raira Saigawa, Maiko Minegishi, Goichi Yanai, Hiroko Shimizu, Shinichi Yachida, Naoaki Sakata, Akihiko Yokoyama, Ryuichiro Doi, Tomoo Kosuge, Kazuaki Shimada, Benjamin Tycko, Toshihiko Tsukada, Yae Kanai, Shoichiro Sumi, Hideo Namiki, Yoichi Taya, Tatsuhiro Shibata and Hitoshi Nakagama. PHLDA3 is a novel tumor suppressor of neuroendocrine tumors. PNAS, 111 (23), E2404-E2413, 2014.</li> <li>2. Toshitsugu Fujita, Miyuki Yuno, Daisuke Okuzaki, <u>Rieko Ohki</u>, and Hodaka Fujii. Identification of non-coding RNAs associated with telomeres by enChIP-RNA-Seq. PLoS One, accepted.</li> </ol> <p>【学会発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Establishment and analysis of a novel malignant gastric cancer mouse model harboring loss of tumor suppressor gene p53. Junko Ohtsuka, Issei Ezawa, Hideo Namiki, Ryo Abe, Masanobu Oshima, Rieko Ohki 日本癌学会年会 2014 年 9 月 27 日。於:神奈川県横浜市 国内。</li> <li>2. がん抑制遺伝子 p53 機能喪失を伴った新規悪性胃がんモデルマウスの作製と解析。大塚 旬子、江澤一星、安部良、大島正伸、大木 理恵子。2015 年 2 月、2015「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ</li> </ol> <p>【その他特筆事項】 なし</p>