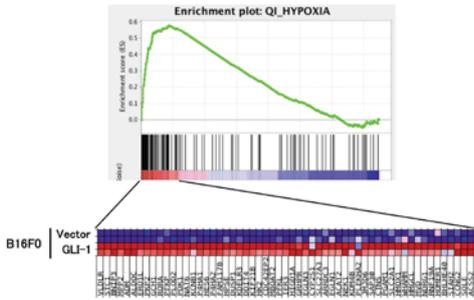


研究区分	一般共同研究																																				
研究課題	Hedgehog シグナルを介した癌転移制御機構に関する研究																																				
研究代表者	所属・職名・氏名	広島大学 原爆放射線医科学研究所・助教・上田健																																			
受入担当教員	職名・氏名	教授・善岡克次																																			
【研究目的】	<p>近年の臨床検体を用いた遺伝子発現解析、ならびに遺伝子改変マウスを用いた解析から Hedgehog (Hh) シグナル経路活性化とヒト腫瘍(神経膠芽種、基底細胞癌、悪性黒色腫など)の病態との関連が示唆される。Hh リガンドがその受容体 Patched に結合すると、転写因子 GLI ファミリー(glioma-associated oncogene family zinc finger 1-3)の細胞質から核内へ移行が促進され、標的遺伝子の発現が誘導される。GLI ファミリーには、活性型(GLI-1, 2)、抑制型(GLI-3)が存在し、各々の GLI ファミリー遺伝子の機能ならびに標的遺伝子群を明らかにすることは、Hh シグナルを介した癌進展機構の解明及びこの経路を標的とした治療法の開発にも有用であると考えられる。本研究では、特に、癌転移に着目し、GLI の下流で制御される標的遺伝子群の網羅的な解析を行う。</p>																																				
【研究内容・成果】	<p>低転移能を有するマウスメラノーマB16F0細胞株に、活性型GLIのひとつGLI-1を安定的に発現させた株を善岡研究室において樹立し、解析を行った結果、GLI-1高発現株では転移能が亢進するという知見を得た。</p> <p>そこで本研究では、GLI-1高発現による転移能亢進の分子基盤について明らかにすることを目的とし、マイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現解析を行った。得られた遺伝子発現データを基にGene set enrichment analysis(GSEA)解析を用いて、発現データ中で特定の機能をもつ遺伝子群がどのように変動しているかについて検討した。その結果、GLI-1高発現株では、低酸素または化合物 Dimethylxaloylglycineにより誘導される低酸素応答遺伝子群の発現上昇や、Hypoxia inducible factor 1A (HIF1A), HIF2Aの標的遺伝子群の発現の上昇が有意に認められることが明らかとなった(図、表参照)。</p> <p>低酸素応答は、癌の浸潤・転移能の亢進と密接に関係していることが知られており、これら低酸素応答遺伝子群の発現上昇がGLI-1による癌転移能亢進に促進的に機能している可能性がある。これら遺伝子群の発現上昇が細胞機能に及ぼす影響、ならびにGLI-1依存的な低酸素応答遺伝子の発現制御機構の解析を進める。また他のGLIファミリー分子が、転移能に及ぼす影響についても検討することを計画している。</p>																																				
	 <p>図 GLI-1高発現株で発現上昇が認められた遺伝子とQi et al. Cancer Cell 2010による低酸素応答遺伝子群との発現の比較</p>																																				
	<p>表 GLI-1高発現株で有意な発現上昇が認められた低酸素応答遺伝子群を含む主なGene Set (Molecular Signature Database (MSigDB))</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gene set</th> <th>Size</th> <th>Normalized enrichment score</th> <th>Nominal p-value</th> <th>False discovery rate</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Q1_HYPOXIA</td> <td>114</td> <td>2.507</td> <td>0.000</td> <td>0.00000</td> </tr> <tr> <td>MENSE_HYPOXIA_UP</td> <td>81</td> <td>2.398</td> <td>0.000</td> <td>0.00000</td> </tr> <tr> <td>FARDIN_HYPOXIA_I1</td> <td>26</td> <td>2.297</td> <td>0.000</td> <td>0.00028</td> </tr> <tr> <td>KIM_HYPOXIA</td> <td>22</td> <td>2.279</td> <td>0.000</td> <td>0.00021</td> </tr> <tr> <td>ELVIDGE_HYPOXIA_BY_DMOG_UP</td> <td>102</td> <td>2.245</td> <td>0.000</td> <td>0.00038</td> </tr> <tr> <td>ELVIDGE_HIF1A_AND_HIF2A_TARGETS_DN</td> <td>81</td> <td>2.220</td> <td>0.000</td> <td>0.00137</td> </tr> </tbody> </table>		Gene set	Size	Normalized enrichment score	Nominal p-value	False discovery rate	Q1_HYPOXIA	114	2.507	0.000	0.00000	MENSE_HYPOXIA_UP	81	2.398	0.000	0.00000	FARDIN_HYPOXIA_I1	26	2.297	0.000	0.00028	KIM_HYPOXIA	22	2.279	0.000	0.00021	ELVIDGE_HYPOXIA_BY_DMOG_UP	102	2.245	0.000	0.00038	ELVIDGE_HIF1A_AND_HIF2A_TARGETS_DN	81	2.220	0.000	0.00137
Gene set	Size	Normalized enrichment score	Nominal p-value	False discovery rate																																	
Q1_HYPOXIA	114	2.507	0.000	0.00000																																	
MENSE_HYPOXIA_UP	81	2.398	0.000	0.00000																																	
FARDIN_HYPOXIA_I1	26	2.297	0.000	0.00028																																	
KIM_HYPOXIA	22	2.279	0.000	0.00021																																	
ELVIDGE_HYPOXIA_BY_DMOG_UP	102	2.245	0.000	0.00038																																	
ELVIDGE_HIF1A_AND_HIF2A_TARGETS_DN	81	2.220	0.000	0.00137																																	
【成果等】	<p>【主な論文発表】</p> <p>Chevillard-Briet M, Quaranta M, Grézy A, Mattera L, Courilleau C, Philippe M, Mercier P, Corpet D, Lough J, Ueda T, Fukunaga R, Trouche D, Escaffit F. "Interplay between chromatin-modifying enzymes controls colon cancer progression through Wnt signaling." Hum Mol Genet. 2014;23(8):2120-31.</p> <p>【学会発表】</p> <p>上田 健, 長町安希子, 中田雄一郎, 山崎憲政, 松井啓隆, 本田浩章 Disease-associated EED Ile363Met mutation increases susceptibility to hematologic malignancies 第 87 回日本生化学会大会 (ポスター) 2014.10.16</p> <p>【その他特筆事項】 なし</p>																																				