

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		Nestin のリン酸化制御による、膵癌分子標的治療の開発
研究代表者	所属・職名・氏名	東京都健康長寿医療センター病理診断科・医長・松田陽子
研究分担者	所属・職名・氏名	東京都健康長寿医療センター病理診断科・部長・新井富生
	所属・職名・氏名	東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム・部長・田久保海誉
	所属・職名・氏名	日本医科大学統御機構診断病理学・准教授・石渡俊行
受入担当教員	職名・氏名	教授・源利成
【研究目的】	膵癌は極めて予後不良であり、新規分子標的治療薬の開発が望まれている。申請者らは、中間径フィラメントタンパク質の nestin について、膵癌の治療標的としての有用性を検討し、浸潤性膵管癌の 30% の症例で nestin の発現を細胞質内に認め、その発現が膵癌の浸潤や転移と関連することを明らかにした。Nestin は、細胞骨格タンパク質として細胞の形態や運動性に関与するとともに、様々なタンパク質の発現量や活性化、翻訳後修飾に関与することが報告されている。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を開発を目指す。	
【研究内容・成果】	ヒト膵癌培養細胞株において、リン酸化 nestin は M 期の細胞に強く発現を認め、その発現は細胞増殖と関連を示した。Nestin 発現ベクターと、nestin リン酸化部位に変異を加えてリン酸化を阻止したベクターを作成し、膵癌培養細胞株に遺伝子導入した。Wild type の nestin 発現ベクターを遺伝子導入すると増殖と遊走、浸潤が亢進した。一方、リン酸化部位に変異を加えた nestin を遺伝子導入した細胞では、増殖、遊走、浸潤、転移が抑制された。リン酸化 nestin を制御する上流の機構について検討したところ、cyclin dependent kinase, AKT, Aurora の阻害剤にて nestin のリン酸化が阻害された。以上の結果より、リン酸化 nestin を制御することは膵癌の分子標的として有用な可能性が示された。以上の結果は論文投稿中である。	
【成果等】	【主な論文発表】	
	<ol style="list-style-type: none"> Matsuda Y, Ishiwata T, Yoshimura H, Hagio M, Arai T. Inhibition of nestin suppresses stem cell phenotype of glioblastomas through the alteration of post-translational modification of heat shock protein HSPA8/HSC71. <i>Cancer Lett.</i> 2015 357:602-11. Matsuda Y, Ishiwata T, Izumiyama-Shimomura N, Hamayasu H, Fujiwara M, Tomita K, Hiraishi N, Nakamura K, Ishikawa N, Aida J, Takubo K, Arai T. Gradual telomere shortening and increasing chromosomal instability among PanIN grades and normal ductal epithelia with and without cancer in the pancreas. <i>PLoS One.</i> 2015 10:e0117575. 	
	【学会発表】 松田陽子、石渡俊行、吉村久志、源利成、新井富生。膵癌におけるリン酸化 nestin の役割と抑制効果。日本癌学会シンポジウム・共同利用共同拠点シンポジウム。2015. 金沢	
【その他特筆事項】 なし		