

研究区分	一般共同研究	
研究課題	ケモカイン CXCL14/BRAK による発癌と転移の抑制：CXCL14/BRAK 発現ベクターを用いた遺伝子治療法/予防法の検討	
研究代表者	所属・職名・氏名	神奈川県立歯科大学口腔 難治疾患研究センター・特任教授・畑隆一郎
研究分担者	所属・職名・氏名	神奈川県立歯科大学歯学部・講師・居作和人
	所属・職名・氏名	神奈川県立歯科大学歯学部・講師・前畑洋次郎
受入担当教員	職名・氏名	教授・向田直史
【研究目的】	<p>国民の2人に1人が癌に罹患し、3人に1人は癌により死亡する。また、2010年の癌に拘わる医療費はおよそ4兆円になっている。高齢化に伴い、癌の患者数、医療費は増大する傾向があり、今後の大きな問題である。最近の抗癌剤は癌抑制効果があるが副作用が強い。今後の癌に対しては患者の負担の少ない、副作用のない治療方法、癌の理論に基づいた予防医学が重要であると考えられる。我々はこのような考えに基づいて生体内の癌抑制分子を探索し、CXCL1/BRAKを見出した。実際にCXCL14/BRAKを野生型の10倍発現するトランスジェニックマウスは大腸癌の化学発癌系、癌の移植、実験的癌転移系を用いてCXCL1/BRAKが副作用を示さない、多段階癌抑制分子であることを示した（論文投稿準備中）。ヒトへの応用のために生体内のCXCL14/BRAKの発現を促進する機構を探索した。</p>	
【研究内容・成果】	<p>CXCL1/BRAKの細胞による発現制御： ERK MAP kinaseの活性化(リン酸化)する分子、シグナルはCXCL1/BRAKの細胞による発現を低下させる。一方、p38 MAP kinase δを活性化するシグナルはCXCL1/BRAKの細胞による発現を促進する（図参照）。</p> <p>図. CXCL14/BRAK 遺伝子の発現制御シグナル</p>	

	<p>細胞培養系で上皮増殖因子受容体 EGFR) の阻害剤である Gefitinib 処理により CXCL14/BRAK の発現が上昇する癌細胞は、ヌードマウスに移植後、マウスに Gefitinib 処理すると、腫瘍内の CXCL14/BRAK の発現が上昇し、腫瘍が縮小する、一方、CXCL14/BRAK 遺伝子のプロモーターがメチル化されていて、細胞培養系で Gefitinib 処理により CXCL14/BRAK の発現が上昇しない癌細胞はヌードマウスに移植して Gefitinib 処理しても CXCL14/BRAK の発現が上昇せず、腫瘍も縮小しない、このことは Gefitinib に対する感受性は CXCL14/BRAK の発現の有無に預手いることを示している。</p> <p>また、培養系で CXCL14/BRAK の発現を促進する試薬はメラノーマの肺転移を抑制するので、CXCL14/BRAK の発現を促進する試薬は癌の治療、予防に応用可能と考えられる。</p>
<p>【成 果 等】</p>	<p>【主な論文発表】 畑 隆一郎：再生医療、癌治療とビタミンC. ビタミン 87(11), 639-641, 2013.</p> <p>【学会発表】 畑 隆一郎：再生医療、癌治療とビタミンC 日本ビタミン学会市民公開講座、秋田, 2013. 10. 19. 〔シンポジウム講演〕 Hata R. Izukuri K. Kato Y: Tumor-Suppressing Chemokine CXCL14/BRAK is a Cell-Surface Associated Matrix Component. 9th Pan Pacific Connective Tissue Societies Symposium, Hong Kong, 2013. 9. 24-27. 〔一般発表・国際学会〕 Miyamoto C., Ozawa S., Takahashi S-S., W-Takahashi S., Yoshino F., Lee M-C., Hata R-I., Maehata Y.: Fasudil Suppresses Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Growth by Stimulating Gene Expression and Secretion of the Chemokine CXCL14/BRAK. Pharmacology 2013, London, England, 2013. 12. 17-19 〔一般発表・国内学会〕 畑隆一郎, 居作和人, 加藤靖正: PubMed を過信してはいけない. 第45回日本結合組織学会学術大会・第60回マトリックス研究会大会合同学術大会, 和歌山, 2013. 6. 28-29. 畑 隆一郎, 居作 和人, 加藤 靖正, 佐々木 宗一郎, 向田 直史 : 癌に強くなる遺伝子の発見. 第86回日本生化学会大会, 横浜, 2013. 9. 11-13. 畑 隆一郎・居作 和人・加藤 靖正: ケモカイン CXCL14/BRAK は多段階癌抑制分子である. 第55回歯科基礎医学会学術大会, 岡山, 2013. 9. 20-23. Kato I. Fukunishi N. Fujimuro M. Hata R. Kurata S: A novel mechanisms of Wnt/beta-catenin signal activation by p63. 第72回日本癌学会学術総会, 横浜, 2013. 10. 3-5. Hata R. Sasaki S. Kato Y. Mukaida N: CXCL14/BRAK is a multifunctional tumor suppressor. 第72回日本癌学会学術総会, 横浜, 2013. 10. 3-5. 近藤忠雄, 小澤重幸, 生駒丈晴, 鈴木健司, 前畑洋次郎, 宮本千央, 畑隆一郎, 久保田英朗: CXCL14 のプロモーターのメチル化は頭頸部扁平上皮癌に対するセツキシマブの抗腫瘍効果に関与する. 神奈川歯科大学学会第48回総会, 横須賀, 2013. 11. 30. 宮本千央, 生駒丈晴, 小澤重幸, 高橋俊介, 高橋聡子, 吉野文彦, 吉田彩佳, 畑隆一郎, 李 昌一, 前畑洋次郎: 頭頸部扁平上皮癌における ROCK 阻害剤による CXCL14/BRAK を介した抗腫瘍効果の検討. 神奈川歯科大学学会 第143 回例会, 横須賀, 2014. 1. 9.</p> <p>【その他特筆事項】 なし</p>