

研究区分	一般共同研究	
研究課題	新規の Wnt 経路分子を中心とする大腸がんの分子病理学的特性と病態の解明	
研究代表者	所属・職名・氏名	金沢医科大学医学部・教授・小坂健夫
研究分担者	所属・職名・氏名	金沢医科大学医学部・准教授・木南伸一
	所属・職名・氏名	金沢医科大学医学部・講師・藤田秀人
	所属・職名・氏名	金沢医科大学大学院医学研究科・大学院生・大西敏雄
	所属・職名・氏名	金沢医科大学大学院医学研究科・大学院生・富田泰斗
受入担当教員	職名・氏名	教授・源利成
【研究目的】	<p>大腸がん治療の効果の改善と効率化には、がん分子病態の解明は重要である。我々は一昨年来、腫瘍制御研究分野と共同で、大腸がんにおける既知の遺伝子変異やエピジェネティック異常の解析をすすめてきた。大腸がんの腫瘍外科学と分子腫瘍学研究のなかでも Wnt 経路は重要視されているが、そのがん病態における役割は研究途上である。本研究では、これまでの共同研究をもとに、がん組織におけるβ-カテニン/Tcf 複合体の転写標的分子 CRD-BP (coding region determinant-binding protein) の発現を調べ、既知のがん関連分子の異常や臨床病理学的因子などを総合的に比較解析する。これにより、CRD-BP が大腸がんの病態、進行度や治療後経過の分子指標となるかを検討し、Wnt 経路の病理作用の一端を明らかにする。</p>	
【研究内容・成果】	<p>CRD-BP は c-myc や IGF (insulin-like growth factor)-II の RNA トランス因子である。ヒト大腸がん細胞において CRD-BP はβ-catenin/Tcf 複合体の新しい転写標的であり、β-catenin と IκBα (inhibitor of NF-κB) に共通の E3 ユビキチン連結酵素 (βTrCP1:β-transducin repeats-containing protein 1) や Hedgehog (Hh) 経路の実行因子 Gli-1 を安定化することを源らは見出した。そして、CRD-BP がこれらの分子を介して大腸がん細胞の複数の増殖経路 (Wnt, NF-κB, c-myc, IGF-II, Hh) を機能的に結びつけると仮定した。これまでに、少数例の大腸がんや卵巣がんを対象に CRD-BP の発現解析が報告されているが、がん病態との関連は明らかではない。本研究では、大腸がん症例の腫瘍組織における CRD-BP と関連分子の発現を臨床病理学的因子と比較解析し、CRD-BP ががん病態の分子指標になるかを検討した。</p> <p>金沢大学がん進展制御研究所ヒトがん組織バンクに登録された大腸がん 35 例を対象とした。切除標本の腫瘍および正常粘膜の新鮮組織検体から cDNA を調製し、定量的 RT-PCR により CRD-BP、β-TrCP1、c-myc、IGF-II と Gli-1 の発現を測定した。これらの分子の発現解析には大腸がん細胞株 SW480 を陽性対照として使用し、各 cDNA 検体の GAPDH 発現量を検量し相対的に定量した。CRD-BP と各分子同士の発現および臨床病理学的因子との関係を統計学的 (スピアマンの順位相関係数・Mann-Whitney U 検定) により解析した。その結果、大腸がんにおいて CRD-BP と c-myc の発現は有意に相関し (p=0.0024)、IGF-II の発現とも相関傾向 (p=0.0791) があつた。CRD-BP と βTrCP1、IGF-II あるいは GLI1 の発現には相関はみられなかった。臨床病理学的因子との比較では、CRD-BP 発現が高い症例はリンパ節転移の頻度が有意に高く (p= 0.0066)、病期がより進行していた。また、c-myc の発現はリンパ管侵襲の程度 (p=0.035) と有意な相関を示した。</p> <p>以上の結果より、大腸がんにおいて β-catenin の活性化により誘導される CRD-BP は、c-myc や IGF-II の発現を介して腫瘍の増殖やリンパ行性転移を促進すると考えられた。そして、原発腫瘍における CRD-BP の発現はリンパ節転移や病期の分子指標となることが示唆される。</p>	
【成果等】	<p>【主な論文発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 舟木 洋, 藤田 純, 森岡絵美, 甲斐田大資, 大西敏雄, 大野由夏子, 富田泰斗, 野口美樹, 藤田秀人, 木南伸一, 中野泰治, 上田順彦, 小坂健夫: Conversion Gastrectomy を施行した Stage IV 胃癌の治療成績の検討, 癌と化療, 12:1615-1617, 2013. 2. M. Noguchi, E. Morioka, Y. Ohno, M. Noguchi, Y. Nakano, T. Kosaka: The changing role of axillary lymph node dissection for breast cancer, Breast Cancer., 20:41-46, 2013. 3. 大西敏雄, 木南伸一, 藤田 純, 森岡絵美, 甲斐田大資, 大野由夏子, 富田泰斗, 野口美樹, 舟木 洋, 藤田秀人, 中野泰治, 上田順彦, 小坂健夫: Docetaxel+S-1 療法が奏効し腹膜転移のコントロールが得られた原発性空腸癌の 1 例, 癌と化療, 12:1717-1719, 2013. 4. 上田順彦, 藤田 純, 森岡絵美, 甲斐田大資, 富田泰斗, 大西敏雄, 野口美樹, 舟木洋, 藤田秀人, 木南伸一, 中野泰治, 小坂健夫, 湊 宏, 高村博之: 直腸神経内分泌腫瘍 (NET) による異時性多発肝転移の 1 切除例, 癌と化療, 12:1840-1842, 2013. 5. 藤井頼孝, 木南伸一, 上田順彦, 黒澤史門, 小田美菜子, 藤田 純, 森岡絵美, 甲斐田大資, 富田泰斗, 大西敏雄, 野口美樹, 舟木 洋, 藤田秀人, 中野泰治, 小坂健夫: Brunner 腺過形成に併存した早期十二指腸癌の 1 例, 北陸外科会誌, 32:21, 2013. <p>【学会発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 富田泰斗、ほか、小坂健夫、源 利成. 大腸癌における β-catenin の転写標的 CRD-BP の発現と臨床病理学的因子との比較検討. 第 79 回大腸癌研究会研究会、2013 年 7 月 5 日、梅田スカイビル タワーウエスト、大阪。 <p>【その他特筆事項】</p> <p>なし</p>	