

研究区分		一般共同研究
研究課題		Gan (Wnt・PGE2 活性化) マウスと c-myc 活性化マウス (FIR+/-) の交配による胃癌悪性化メカニズムの検討
研究代表者	所属・職名・氏名	千葉大学大学院医学研究院・准教授・松下一之
研究分担者	所属・職名・氏名	千葉大学医学部附属病院・助教・佐藤守
	所属・職名・氏名	千葉大学大学院医学研究院・教授・野村文夫
受入担当教員	職名・氏名	教授・大島正伸
【研究目的】	種々の臓器で c-myc の発現増大している「FIR ^{+/-} マウス」と金沢大学がん研究所 大島正伸教授が作製した「Gan マウス」を交配させ（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 (Gan・FIR ^{+/-} マウス) を作製して、胃癌の悪性化に関わるメカニズムを調べることを研究目的とした。	
【研究内容・成果】	Gan マウスに発生する比較的低悪性の胃癌が、FIR ^{+/-} (c-myc が高発現している) と交配することにより浸潤、転移能が活性化されるかどうかを調べるため島教授との共同研究を計画し H25 の共同研究に採択されました。Gan・FIR ^{+/-} マウスで性質変化した胃癌を解析する事により、我々が従来から研究している、胃がんの悪性化に関わる c-myc(あるいは FIR) の遺伝子群を同定することも予定しました。「Gan マウス」は熊本大学動物センターに保存されており、本研究では Gan マウス (B6、受精卵あるいは胚細胞) を千葉大動物舎に輸送して生体にした後 (千葉大・幡野教授)、FIR ^{+/-} マウス (C57BL/6) と交配する必要があります。そのための千葉大学における倫理書類や動物実験、遺伝子組み換え実験を行うための倫理審査、および金沢大学—千葉大学間の共同研究契約の手続きを行い、必要な契約書類、倫理審査が全て終了し承認されました。我々はこれまでの検討で FIR ヘテロ欠損マウス (FIR ^{+/-}) と p53 ホモ欠損マウス (p53 ^{-/-}) を掛け合わせると血液がん (悪性リンパ腫・白血病) が発生することを確認しています (論文準備中です)。Gan マウスに発生する比較的低悪性の胃癌が、FIR ^{+/-} (c-myc が高発現している) と交配することにより浸潤、転移能が活性化する可能性は高いと考えています。今後交配を進めるとともに、癌の発生に関しては発癌化合物などの刺激を与えて発生頻度の差を検討することも考えています。	
【成果等】	<p>【主な論文発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Matsushita K</u>, Tamura M, Tanaka N, Tomonaga T, Matsubara H, Shimada H, Levens D, He L, Liu J, Yoshida M, and Nomura F. Interactions between SAP155 and FUSE-binding protein-interacting repressor bridges c-Myc and P27Kip1 expression. <i>Mol Cancer Res.</i> Jul;11(7):689-98. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0673. Epub 2013 Apr 17. 2. Rahmutulla B, <u>Matsushita K</u>, Satoh M, Seimiya M, Tsuchida S, Kubo S, Shimada H, Otsuka M, Miyazaki M, and Nomura F. Alternative splicing of FBP-interacting repressor coordinates c-Myc, P27Kip1/cyclinE and Ku86/XRCC5 expression as a molecular sensor for bleomycin-induced DNA damage pathway. <i>Oncotarget</i> December 21, 2013 <p>【学会発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kajiwara T, <u>Matsushita K</u>, Itoga S, Nomura F. SAP155-mediated c-myc suppressor FBP-interacting repressor splicing variants as colon cancer screening biomarkers. Am Assoc Clinical Chem. Houston, USA. 2013. July 29-Aug 1. (発表 2013. July 30) 2. 松下一之、石塚寿子、糸賀 栄、野村文夫。大腸癌新規腫瘍マーカー候補：末梢血中の c-myc 転写抑制因子 FIR のスプライシングバリエント FIRΔ exon2 mRNA の検出。A novel diagnostic value of splicing variant form of c-myc transcriptional repressor FUSE-Binding protein-Interacting repressor for colorectal cancers. 第 20 回日本遺伝子診療学会 (浜松)。2013. 7. 18-20 (発表 7. 18)。 3. <u>Kazuyuki Matsushita</u>, Minoru Yoshida, Mamoru Satoh, Hisahiro Matsubara, Hideaki Shimada, Takeshi Tomonaga, Fumio Nomura. Interactions between SAP155 and FUSE-binding protein-interacting repressor bridges c-Myc and P27Kip1 expression. 72st JCA meeting. October 4th, 2013(Pacifico Yokohama) <p>【その他特筆事項】 なし</p>	