

【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学I)



研究課題名 マウスモデルを用いた消化器癌転移の研究

京都大学・大学院医学研究科・教授 **武藤 誠** (たけとう まこと)

研究分野: 医歯薬学

キーワード: 分子腫瘍学

【研究の背景・目的】

癌による死亡の中で消化器癌の占める割合は最も高く、その遠隔転移を抑制することが重要課題となっている。本研究では、大腸癌の転移を抑制するための新たな治療標的を見出すことを目標とする。

【研究の方法】

1. 未分化骨髄球(immature myeloid cells: iMCs, 図1)による転移促進機構の解析

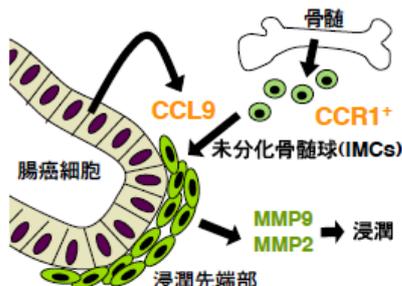


図1 iMCsは腸癌の浸潤を促進する

A) 大腸癌浸潤の水先案内をする iMCs の本体およびその転移促進機構をマウスモデルを用いて解明する。

B) ヒト大腸癌の転移における iMCs の役割を明らかにする。

C) ケモカイン受容体 CCR1 阻害薬の転移抑制効果をマウスモデルで検討する。

2. *Aes*/Notch による転移制御機構の解明

A) *Aes* の浸潤・転移抑制機能を、腸腫瘍モデルマウスを用いて個体レベルで検討する。

B) 大腸癌以外の癌の転移における *AES* の役割を検討する。

C) *AES* の発現抑制機構を解析し、*AES* の発現低下とヒト大腸癌患者の予後の相関を検討する。

D) *Aes* ペプチドの Notch シグナル抑制効果及び転移の治療・予防法を検討する。

3. 大腸癌進展の早期で重要なシグナル経路や分子が癌の転移の増大に果たす役割の解明

(A) Wnt シグナル経路による mTORC1 活性化の機序を解明する。また、転移巣拡大に対する Rapamycin 誘導体 RAD001 の影響を調べる。

(B) SMO が活性型 β -catenin の細胞内局在を制御する機序を解明する。

(C) 大腸癌転移巣における CDX2、p27 の発現と染

色体不安定性の指標である分裂後期染色体異常像の頻度 (Anaphase bridge index: ABI) との相関について解析する。

【期待される成果と意義】

本研究の特色は、我々が独自に見出した新たな知見に基づいてこれまでに報告のない転移制御機構を解明しようとしている点にある(図2)。また、本研究では臨床病状を技術的に可能な限り正確に反映したマウスモデルを用いることで転移の治療に直結する研究計画を立てている点も大きな特色の一つである。本研究によって従来の視点では見出せなかった新たな転移制御機構が複数同定され、消化器癌の転移を抑制するための治療戦略を指し示すことが出来ると期待される。

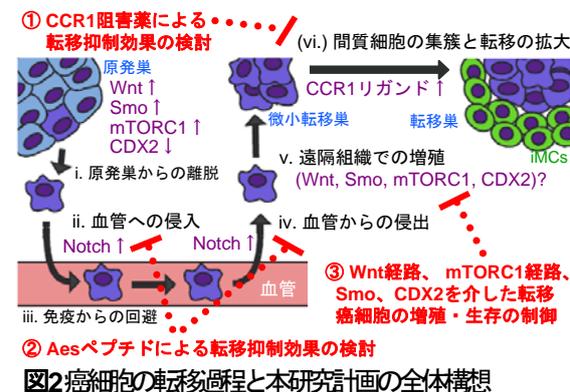


図2 癌細胞の転移過程と本研究計画の全体構想

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

・Fujishita, T., Aoki, M., Taketo, M.M. [他2名] (2008) Inhibition of the mTORC1 pathway suppresses intestinal polyp formation and reduces mortality in *Apc*^{A716} mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, 105:13544-13549. (1000 Faculty Paper)

・Kitamura, T., Aoki, M., Taketo, M.M. [他9名] (2007) SMAD4-deficient intestinal tumors recruit CCR1⁺-myeloid cells that help invasion. *Nat. Genet.* 39:467-475.

【研究期間と研究経費】

平成21年度-24年度

159,300千円

ホームページ等

[http://www4.mfour.med.kyoto-u.ac.jp/frameTOP\(J\).htm](http://www4.mfour.med.kyoto-u.ac.jp/frameTOP(J).htm)