

【若手研究(S)】

生物系 (医歯薬学Ⅱ)



研究課題名 マイクロ RNA を介した消化器癌転移カスケードの解明

九州大学・生体防御医学研究所・助教 **みもり こうし**
三森 功士

研究分野：医歯薬学 外科系臨床医学 外科学一般

キーワード：マイクロ RNA pathway, EMT, 癌幹細胞、骨髄、末梢血液

【研究の背景・目的】

消化器癌・乳癌をはじめとする固形癌症例では根治術後の再発や、術後長期経過後の再発を経験するが、これは同定不可能な微量な癌細胞が根治術にも拘わらず存在することを示唆している。したがって癌転移・再発特異的予測マーカーの同定あるいは予防法の確立は癌の難治性克服の端緒となる。

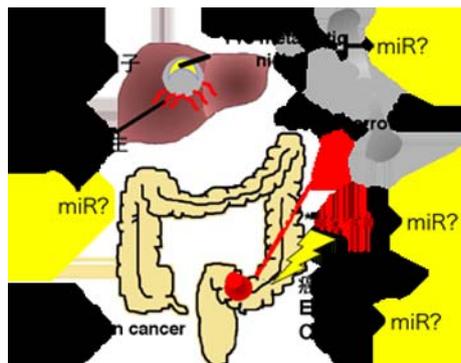
今日までの解析の結果、特に胃癌では癌細胞の存在診断のみでは臨床病期とは無関係であり、転移再発を規定する癌細胞に加え宿主側因子の重要性について臨床検体で明らかにしてきた。すなわち消化器癌の転移・再発の成立においては、癌側因子と宿主側因子とが転移形成に必須の新たな「転移巣社会」を形成すると推察された。従って両面から俯瞰的研究により転移再発機構を解明し、診断・治療の標的を求めることが重要である。

ごく最近、MIT の Weinberg らのグループは、乳癌原発巣における miR10b による RHOC 蛋白を制御して転移を促進することを明らかにした (Karnoub AE, et al Nature 2007)。この様に癌進展の様々な局面における micro RNA pathway 解析が注目されてきた。本助成により癌側因子と宿主側因子の両面から捉えた、消化器癌において転移・再発を制御する真の microRNA- 遺伝子 pathway を明らかにする。

【研究の方法】

消化器癌 (胃癌、大腸癌) の転移・再発機構を制御する上で miR は重要な役割を担うことが想定される。本研究では下記の 3 つの項目について明らかにする。

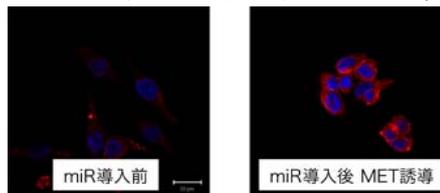
1) (1) EMT 誘導機構、(2) 細胞周期制御機構・癌幹細胞制御機構 (3) 血管新生機構に着目して、それぞれにおいて重要な役割の miR- 遺伝子 pathway をスクリーニング法にて同定する。



- 2) 新規転移関連遺伝子を同定し、これを制御する microRNA pathway を明らかにする。
- 3) 原発巣→末血骨髄中→転移巣の癌細胞プロファイルを包括的統一的に解析して転移 cascade を明らかにする。

【期待される成果と意義】

われわれは大腸癌株化細胞において TGF β の下流に存在し CD133+細胞においても造腫瘍能および増殖能喪失、血中 anoikis 環境下で生存し細胞間接着を失い浸潤能を増す EMT 誘導遺伝子を同定した。一方、同 miR- 遺伝子導入により細胞間接着と E-Cad の発現を確認し、同 miR が機能的にも EMT を制御することを確認した(図)。



同様に、1) 既知の機能を制御する miR、2) 新規 miR- 遺伝子 pathway について数多く特許登録を取得し、診断マーカー・創薬へとつながる研究を進めたい。3) 転移巣-骨髄-末血-原発巣の遺伝子-miR 発現 profile の結果から新たな消化器癌転移カスケードを明らかにしたい。臨床的意義としては外科的に根治術を受けた癌患者の転移・再発を治療あるいは予防法の確立を実現したい。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Mimori K, et al.: Hematogenous metastasis in gastric cancer requires isolated tumor cells and expression of vascular endothelial growth factor receptor-1. *Clin Cancer Res* 14: 2609-16, 2008
- Yokobori T, Mimori K.etal.: p53-altered FBXW7 expression determines poor prognosis in gastric cancer cases. *Cancer Res* 2009
- Mimori K. et al. Important matters to identify robust markers for metastasis and recurrence in solid cancer. *Ann Surg Oncol* 2009

【研究期間と研究経費】

平成 21 年度 - 25 年度

79,000 千円

ホームページ等

kmimori@beppu.kyushu-u.ac.jp