

## 研究助成 2018 –がん領域–

# 研究成果報告書（最終） <概要>

<b>所 属</b>	愛知県がんセンター（研究所）
<b>氏 名</b>	藤下 晃章
<b>研究テーマ</b>	大腸がん自然転移モデルに基づく治療標的の探索に向けた基盤研究

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

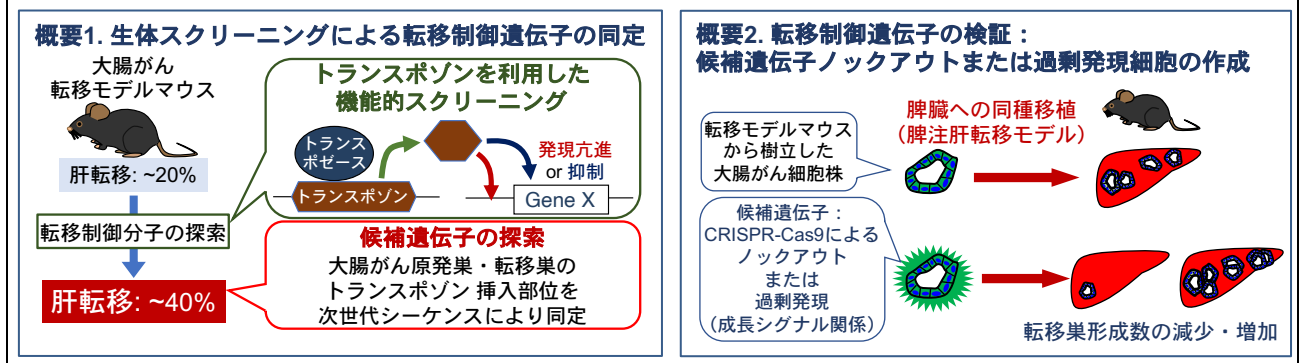
大腸がんによる死亡の大半は他臓器への転移によることから新機軸の予防・治療法の開発が待たれている。本研究課題では、大腸がんの転移に関わる遺伝子を同定するため PiggyBac トランスポゾンマウスを利用した生体スクリーニングを実施し、大腸がん転移制御遺伝子の探索を行った。

20%の頻度で肝転移する大腸がん自然発生モデルマウスに PiggyBac トランスポゾンマウスを交配させ作出したマウスは大腸がんの肝転移の頻度がおよそ 40%に増加した。このマウスが有する PiggyBac トランスポゾンは近傍の遺伝子を活性化または機能喪失させる配列が組み込まれており、大腸がんの発生に伴いトランスポゾンが移動するモデルである（概要 1）。このモデルマウスの転移巣における大腸がん細胞のトランスポゾン挿入部位（CISs: Common Integration Sites）の近傍には転移を促進または抑制させる遺伝子が存在する可能性があることから、4 匹のモデルマウスから大腸がん原発巣、肝転移巣および周辺正常組織のゲノム DNA を回収し、次世代シーケンスにより CISs を同定した。

大腸正常組織では CISs が 10 個ほど同定されたのに対し、大腸がん原発組織と肝転移組織では数百個ほどの CISs が同定されたことから、がん組織ではトランスポゾンが高頻度に移動していることが示唆された。特に、肝転移組織で同定された CISs 近傍の遺伝子の中には、既に大腸がん転移との関わりが報告している Notch シグナル関連遺伝子も含まれていた。さらに CISs 近傍の遺伝子について Gene Ontology 解析を実施したところ、細胞成長に分類されるものが多数含まれていた。

生体スクリーニングにより同定された CISs 近傍遺伝子の中から、大腸がんの転移を制御する遺伝子を同定するため、モデルマウスから樹立した大腸がん細胞株を用いて、候補遺伝子のノックアウト細胞または過剰発現細胞作成した。これら候補遺伝子改変細胞株を野生型マウスの脾臓に同種移植を行い、肝臓への転移巣形成数を評価した（概要 2）。

これまでに移植モデルにおける肝転移巣形成を抑制または促進する遺伝子を複数見出しており、治療標的となる可能性のある分子・シグナルの同定を目指している。





<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019.12.4.	第 42 回日本分子生物学、Masahiro Aoki , Tomoyoshi Soga , Makoto Taketo , Shuichi Shimma , <u>Teruaki Fujishita</u> . Roles of histamine in the invasion of mTOR-inhibitor resistant colorectal cancer
2	2019.9.27.	第 78 回日本癌学会学術総会、 <u>Teruaki Fujishita</u> , Emi Mishiro, Yasushi Kojima, Makoto M. Taketo, Masahiro Aoki. Downregulation of Inpp5f protein in MEK-inhibitor resistant intestinal adenocarcinomas of cis-Apc/Smad4 mice.
3	2019.6.13.	第 23 回日本がん分子標的治療学会学術集会 青木 正博、曾我 朋義、武藤 誠、新間 秀一、藤下 晃章 ヒスタミンは mTOR 阻害薬抵抗性大腸がんの浸潤に関与する
4		
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		