

令和元年5月29日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16781

研究課題名(和文)腎癌の新規予後因子TRIM44の臨床的意義および機能解析

研究課題名(英文)Clinical significance and function of TRIM44 in Renal Cell Carcinoma

研究代表者

山田 雄太(Yamada, Yuta)

東京大学・医学部附属病院・登録診療員

研究者番号：10376452

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：TRIM44過発現している症例では癌特異的生存率が有意に低かった。TRIM44の機能実験では、TRIM44が腎癌細胞株であるCaki1と769Pの細胞増殖と遊走能を亢進することがわかった。また、マイクロアレイ実験では、TRIM44のターゲットとなる下流遺伝子FRKを同定した。siTRIM44, siFRKを用いた細胞増殖能実験ではsiTRIM44により細胞増殖が抑制されsiFRKにより細胞増殖が亢進することがわかった。われわれは、腎癌におけるTRIM44の発現および機能の解析を行い、TRIM44の制御する下流シグナルfyn-related kinase (FRK)を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腎癌の新規治療ターゲットになりえる分子TRIM44を同定した。

研究成果の概要(英文)：We investigated the clinical significance of TRIM44 and its biological function in RCC. TRIM44 overexpression was also significantly associated with cancer specific survival. Functional studies using TRIM44 cDNA and siTRIM44 transfection revealed that TRIM44 promotes cell proliferation and cell migration in Caki1 and 769P cells. We then performed integrated microarray analysis in Caki1 and 769P cells and explored the data in the Oncomine database. fyn-related kinase (FRK) was identified as the promising candidate target gene of TRIM44, which was downregulated in RCC compared with normal renal tissues. We revealed that cell proliferation was inhibited by TRIM44 knockdown and then recovered by siFRK supplement. Taken all together, this study showed the association between TRIM44 overexpression and poor prognosis in RCC patients, and that TRIM44 facilitated cell proliferation by regulating FRK.

研究分野：泌尿手術

キーワード：腎癌 TRIM ユビキチン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、癌治療における化学療法の新規薬剤の開発や最新の治療戦略では、直接的な抗腫瘍効果をもつ古典的抗癌剤治療から、Tyrosine kinase inhibitor に代表される分子標的薬や抗 PD-L1 抗体を含む免疫学的薬剤などの治療方法にパラダイム・シフトしつつある。これらの新規治療方法の中でも、ユビキチン経路をターゲットとした bortezomib(ベルケイド®)などの治療薬が新規抗がん剤として近年では注目を浴びている。

Tripartite motif (TRIM)タンパクの多くは、ユビキチン化を經由してターゲットとなるタンパクの degradation を行う。そして神経疾患、感染症、悪性腫瘍などさまざまな領域で細胞増殖、アポトーシス、免疫、転写制御などに関わっている。なかでも、TRIM44 は、胃癌、食道癌、乳癌、頭頸部癌において強発現していることが知られている。胃癌細胞では mTOR pathway、肺非小細胞癌では、NF- κ B pathway との関連が指摘されている。

われわれの研究グループでも、乳癌において TRIM25(efp)が癌増殖作用を有することや前立腺癌において TRIM36 の発現低下が予後予測因子となる、などの報告を行った。また、泌尿器癌における TRIM44 の臨床的意義の検討や機能解析も行っている。前立腺癌では TRIM44 と癌の関連を認めなかったが、精巣癌においては TRIM44 の過剰発現が予後不良因子であることを見出した。以上のことから、TRIM44 は多くの癌で増殖に関与していると考えられている。しかしながら、腎癌における TRIM44 の機能や臨床的意義に関する報告はみられない。そこで、腎癌の各組織型における TRIM44 の発現やその機能を明らかにし、それを新たな診断指標や治療標的とすることを着想した。また、腎癌では mTOR pathway が亢進していることが知られており、進行例では、mTOR 阻害剤薬が既に広く使用されている。そこで、TRIM44 と mTOR pathway の関連を明らかにし、TRIM44 が治療標的として、あるいは、分子標的薬治療におけるバイオマーカーとして有用となりうるか検討することとした。

2. 研究の目的

本研究では腎癌における TRIM44 の発現や機能解析、関連する pathway の同定を行い、癌の組織学的特徴や予後との関連を検討する。その結果で腎癌における TRIM44 の役割に関して新たな知見を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

細胞実験では、腎癌の細胞株に TRIM44 を過剰発現、もしくはノックダウンし増殖能、遊走能の機能実験を行った。免疫染色と mRNA 発現の相関性、機能実験、in vivo 実験などの結果を評価し、腎癌における TRIM44 の発現や機能を解析した。さらに、マイクロアレイ解析により、TRIM44 と関連するシグナルおよび pathway を同定した。また、予後や組織型などの臨床的パラメーターと TRIM44 の関連についても総合的に解析を行った。

4. 研究成果

TRIM44 強発現している症例では癌特異的生存率が有意に低かった。TRIM44 の機能実験では、TRIM44 が腎癌細胞株である Caki1 と 769P の細胞増殖と遊走能を亢進することがわかった。また、マイクロアレイ実験では、TRIM44 のターゲットとなる下流遺伝子 FRK を同定した。siTRIM44, siFRK を用いた細胞増殖能実験では siTRIM44 により細胞増殖が抑制され siFRK により細胞増殖が亢進することがわかった。われわれは、腎癌における TRIM44 の発現および機能の解析を行い TRIM44 の制御する下流シグナル fyn-related kinase (FRK) を同定した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

(図書)(計 0件)

(産業財産権)

出願状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

(その他)

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号(8桁):

(2)研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

