

## 科学研究費補助金研究成果報告書

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間 2007 年～2008 年  
 課題番号：19591529  
 研究課題名（和文）*c-myc* 遺伝子転写抑制因子のスプライシングによる  
 発癌解析と癌治療法開発  
 研究課題名（英文）Improvement of cancer treatment by targeting novel splicing function  
 of *c-myc* transcriptional repressor FIR that binds U2 snRNPs.

## 研究代表者

宮内 英聡（MIYAUCHI HIDEAKI）  
 千葉大学・大学院医学研究院・講師  
 研究者番号：10344996

## 研究成果の概要：

近年の研究により多くの癌で遺伝子のスプライシング変異が高頻度に起こっていることが明らかとなった。本研究では *c-myc* 遺伝子転写抑制因子 FIR が消化器癌組織で高発現しており、その原因が FIR 遺伝子自身のスプライシング変異によるものであることを手がかりに、癌における遺伝子のスプライシング変異の意義やその原因について検討した。FIR の発現を各種癌組織で調べることは、このような新規薬剤の抗癌作用や副作用の予測に応用可能であると考えている。

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：選択的スプライシング、癌遺伝子、*c-myc* 遺伝子、転写制御、癌治療

## 1. 研究開始当初の背景

本研究は我々が10年来行ってきた *c-myc* 遺伝子転写抑制因子 FIR (FUSE-Binding Protein-Interacting Repressor) の発癌への関与および食道癌に対する重粒子線治療の臨床研究から得られた結果に基づき独創的で新規性の高い食道癌遺伝子治療法を開発することを目的とする。多くのヒト癌では癌遺伝子 *c-myc* が発現増大している。FIR は *c-myc* 遺伝子の転写抑制因子である。我々は

食道癌、大腸癌をはじめとする消化管癌では FIR のスプライシングバリエーションが発現し、正常型 FIR の *c-myc* 遺伝子転写抑制が拮抗阻害され *c-myc* が発現増大していること、

FIR により *c-myc* 遺伝子を発現抑制された細胞では細胞死が誘導されること、従って FIR による細胞死誘導効果は癌治療に応用可能であることを報告してきた。一方、千葉大学医学部附属病院では切除不能食道癌に対する世界初の p53 Adenovirus vector を用いた遺伝子治療を行い、5年以上の長期生存例を得ている。現在まで FIR Adenovirus vector 単独の癌治療効果は動物実験で確認済みである。さらに最近では重粒子線照射（（独）放射線医学総合研究所：千葉市との共同研究）を併用することにより食道癌の治療成績を向上させようとする臨床試験が開始されている。

## 2. 研究の目的

独創的で新規性の高い癌治療法を開発することを目的とする。特に現在メカニズムが殆ど解明されていない遺伝子のスプライシングに注目して副作用の少ない、特異性の高い癌治療を開発する。

## 3. 研究の方法

FIR は「*c-Myc* で発現誘導される DNA 修復蛋白の発現を抑制することにより重粒子線による DNA 損傷の修復を遅延させる可能性がある」との実験結果が得られており、重粒子線と FIR 遺伝子を併用した治療効果の高い消化管癌遺伝子治療法の開発についてもあわせて報告する。

## 4. 研究成果

本研究では Adenovirus vector のみならず、本邦が特許を有する Sendai virus vector を用いた FIR 遺伝子治療の開発も同時に行っている。本研究の目的のためには、関連特許の取得が必須である。我々は FIR に関する特許を千葉大学知財本部経由で科学技術振興事業団より申請し韓国特許は成立した。米国、中国、欧州、日本に審査請求中である。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 8 件)

1. Hattori N, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Abe R, Shinozaki K, Nomura F, Tomonaga T, Matsushita K, Kodera Y, Sogawa K, Satoh M, Hirasawa H. YKL-40 identified by proteomic analysis as a biomarker of sepsis. *Shock* (2009) Feb 2. [Epub ahead of print] 有
2. Matsushita K, Tomonaga T, Kajiwara T, Shimada H, Itoga S, Hiwasa T, Kubo S,

- Ochiai T, Matsubara H, Nomura F *c-myc* suppressor FBP-interacting repressor for cancer diagnosis and therapy. *Frontiers in Bioscience* (2009) 14, 3401-3408, January 1 有
3. Shimada H, Shiratori T, Takeda A, Matsushita K, Okazumi S, Akutsu Y, Matsubara H, Nomura F, Ochiai T. Perioperative Changes of Serum p53 Antibody Titer is a Predictor for Survival in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *World J Surg.* (2009) Feb;33(2):272-7 有.
  4. Hoshino I, Matsubara H, Komatsu A, Akutsu Y, Nishimori T, Yoneyama Y, Murakami K, Sakata H, Matsushita K, Miyazawa Y, Brooks R, Yoshida M, Ochiai T. Combined Effects of p53 Gene Therapy and Leptomycin B in Human Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Oncology.* (2008) Sep 11;75(1-2):113-119. 有
  5. Seimiya M, Tomonaga T, Matsushita K, Sunaga M, Oh-ishi M, Kodera Y, Meda T, Takano S, Togawa A, Yoshitomi H, Otuka M, Yamamoto M, Nakano M, Miyazaki M, Nomura F. Identificaton of novel immunohistochemical markers for primary hepatocellular carcinoma; clathrin heavy chain and formiminotransferase cyclodeaminase. *Hepatology.* (2008) Aug;48(2):519-30. 有
  6. Hoshino I, Matsubara H, Akutsu Y, Nishimori T, Yoneyama Y, Murakami K, Sakata H, Matsushita K, Komatsu A, Brooks R, Ochiai T. Role of histone deacetylase inhibitor in adenovirus-mediated p53 gene therapy in esophageal cancer. *Anticancer Res.* (2008) Mar-Apr;28(2A):665-71. 有
  7. Shimada H, Matsushita K, Tagawa M. Recent advances in esophageal cancer gene therapy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* (2008) Feb;14(1):3-8. 有
  8. Shimada H, Okazumi S, Matsubara H, Shiratori T, Akutsu Y, Nabeya Y, Tanizawa T, Matsushita K, Hayashi H, Isono K, Ochiai T. Long-term Results after Dissection of Positive Thoracic Lymph Nodes in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *World J Surg.* (2008) Feb;32(2):255-61. Epub 2007 Dec 7. 有
- [学会発表](計 6 件)
1. 松下一之、朝長 毅、糸賀 栄、曾川一幸、梶原寿子、梅村啓史、西村 基、野村文夫 (2008)。c-myc 遺伝子転写抑制因子 FIR の splicing variant を標的とした癌診断法・癌治療薬の開発。第 55 回日本臨床検査医学会学術集会 (11 月 27 - 30、名古屋)
  2. 松下一之、朝長 毅、島田英昭、梶原寿子、間宮俊太、松原久裕、山田滋、加野将之、野村文夫 (2008)。c-myc 遺伝子

転写抑制因子 FBP-binding protein(FIR)による癌遺伝子治療の開発。第66回日本癌学会学術総会(10月28-30、名古屋)。

3. 松下一之、梶原寿子、朝長 毅、島田英昭、田村 裕、星野忠治、野村文夫(2008)。c-myc 遺伝子転写抑制因子 FIR の癌特異的スプライシングバリエントを標的とした癌診断法および癌治療薬の開発。第27回日本分子腫瘍マーカー研究会(10月2日、東京、東大本郷キャンパス)
4. 松下一之(2008) 国産技術と特許を有する c-myc 遺伝子転写抑制因子 FIR を用いた癌遺伝子治療の開発。第63回日本消化器外科学会定期学術総会(7月16-19、札幌)。
5. 松下一之。がんの早期診断に役立つ遺伝子腫瘍マーカーの開発。千葉大学新技術説明会。科学技術振興機構 JST ホール(東京, March .7th. 2008)
6. 松下一之。遺伝子発現調節(転写・スプライシング)を分子標的とした癌診断法・治療法の開発。第1回ちば Basic&Clinical Research Conference (千葉, Jan.9th. 2008)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

宮内 英聡 (Miyauchi Hideaki)  
千葉大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号：10344996

### (2)研究分担者

松下一之 (Matsushita Kazuaki)  
千葉大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号：90344994

朝長 毅 (Tomonaga Takeshi)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：80227644

野村 文夫 (Nomura Fumio)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：80164739

赤井 崇 (Akai Takashi)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60436376

上里 昌也 (Uesato Masaya)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70436377

織田 成人 (Oda Masato)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：90204205

島田 英昭 (Shimada Hideaki)

千葉大学・大学院医学研究院・講師

研究者番号：20292691

### (3)連携研究者

赤井 崇 (Akai Takashi)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60436376

上里 昌也 (Uesato Masaya)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70436377

織田 成人 (Oda Masato)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：90204205

様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書