

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 27 日現在

機関番号： 10101
研究種目： 基盤研究(C)
研究期間： 2008～2011
課題番号： 20590391
研究課題名(和文) 「分裂破局死」を癌細胞に誘導する分子創薬へ向けたアプローチ
研究課題名(英文) Approach to Molecular Development of the Drug that induces
"Mitotic Catastrophe" in Cancer cells
研究代表者
瀧本 将人 (TAKIMOTO MASATO)
北海道大学・遺伝子病制御研究所・准教授
研究者番号： 30179585

研究分野： 医歯薬学
科研費の分科・細目： 基礎医学・実験病理学
キーワード： 分裂破局死、D40、癌、p53、分子創薬

1. 研究計画の概要

研究代表者はヒトゲノム中に新しいヒト遺伝子 D40 を見出し、その遺伝子・蛋白質の性状と機能について研究を重ねている。

培養ヒト子宮頸癌 HeLa 細胞内の D40 蛋白質の発現を抑制すると、HeLa 細胞に分裂異常と細胞死が起こり増殖が著明に抑えられる。HeLa 細胞ではヒトパピローマウイルスの E6 蛋白質により p53 が不活性化していることから、観察された細胞死は p53 非依存的な「分裂破局死」であることが予想された。

そこで、本研究では、以下の点を明らかにする。

- (1) D40 分子に対する RNA 干渉 (D40 RNAi) により、D40 分子の発現を抑制することで、多くのヒト培養がん細胞に「細胞死」を誘導し、その増殖を抑制できること。

特に p53 の発現が全く認められない癌細胞 (p53 null 細胞) においても、D40 RNAi が細胞死と増殖抑制効果を示すか否か。

- (2) 担癌動物を用いた個体レベルの実験においても、D40 RNAi が抗腫瘍効果を明らかにする。

2. 研究の進捗状況

- (1) D40 RNAi によりヒト HeLa 細胞に細胞増殖の抑制を起こすメカニズムとして、caspase 3 を活性化することで細胞死 (アポトーシス) を誘導することを明らかにしている。

HeLa 細胞以外の細胞に対する D40 RNAi の効果としては、ヒト肺癌細胞株 PC-10 の増殖が明らかに抑制されることを明らかにしている。またヒト腎細胞癌 293T に対しても D40 RNAi が増殖抑制効果があることを観察している。

特に p53 null 細胞であるヒト前立腺癌細胞 PC-3M に対し D40 RNAi の効果を検討したところ、control RNAi に比べ、増殖抑制効果が観察された。

- (2) PC-3M 細胞をヌードマウスの尾静脈から導入して担癌状態にさせた系において、D40 RNAi を用いて治療したところ、control RNAi に比べて、PC-3M の増殖が抑えられるという成績が得られた。

従って、培養細胞レベルのみならず、
個体レベルの実験においても、D40 RNAi
が腫瘍の増殖抑制効果を示すことを明か
にしつつある。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。
(理由) 培養細胞レベルにおいて70%、
個体レベルの実験において80%、総合
して75%の達成度である。

4. 今後の研究の推進方策

- (1) p53 null 細胞に対する増殖抑制効果が
細胞死によるものなのか、そうである
ならば、どのようなメカニズムに
依るものなのか、特に細胞死がミトコ
ンドリアを介する pathway に依るか
否かを検討する。
- (2) 個体レベルの実験を繰り返し、D40
RNAi の抗腫瘍効果の成績を確実なも
のとする。

5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計2件)

- ① Takumi Sasao, Masato Takimoto, Naoki
Itoh et al. Testis cancer gene D40
expression and its relationship with
clinicopathological features in infertile
men. Intl. J. of Urology , 18, 175-179,
(2011) 査読有
- ② Konstantin Bogdanov & Masato Takimoto
Involvement of c-Abl and
D40(AF15q14/CASC5) Protein in the
Regulation of cell Proliferation and
Cancer. Cell and Tissue Biology, 208, 2,
354-359 (2008) 査読有
[学会発表] (計5件)
- 1) M. Takimoto, T. Sasao et al. Pre-acrosomal
outer membrane-associated protein
D40 is overexpressed in human cancers.
第30回札幌国際がんシンポジウム2010 於札幌

2) M. Takimoto and Y. N. Urata.

Apoptotic Cell Death and Growth Inhibition
Of Human Cancer Cell line by Depletion of D40
Protein expression with siRNA. 第69回日本
癌学会学術総会 2010 於大阪

3) Y. N. Urata, M. Takimoto 他2名 Growth
inhibition and Apoptotic Cell death of
Cancer cells by Inhibition of D40
protein expression 第32回日本分子生物
学会年会 2009 於横浜

4) M. Takimoto et al. Induction of cell
death and growth inhibition of cancer
cell by the inhibition of expression of
D40/AF15q14 gene product. 第67回日本
癌学会学術総会 2008 於名古屋

5) 瀧本 将人 他4名 D40/AF14q15 遺伝子産物の
発現抑制による癌細胞の細胞死の誘導と増殖
抑制 日本分子生物学会 第8回春期シンポ
ジウム 2008 於札幌
[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 「D40 あるいは CASC5、又は、該癌・精巢抗原タンパク質の
スプライシングアイソフォームタンパク質をコードする遺伝子、
及び、該遺伝子産物をターゲットとした癌細胞の増殖・分裂阻
止及び細胞死の誘導方法、及び、該増殖・分裂阻止及び細胞死
を誘導する物質のスクリーニング方法」

発明者: 瀧本 将人、ユリ ウラタ、葛巻 暹

権利者: 北海道大学

種類: 特許出願

出願番号: 特願 2005-303676

取得年月日: 平成 19 年 5 月 10 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計1件)

名称: 「新規ヒト癌・精巢抗原及びその遺伝子」

発明者: 瀧本 将人、葛巻 暹、佐藤 昇志、

佐原 弘益

権利者: 科学技術振興財団

種類: 特許登録

番号: 特許第 4503801 号

取得年月日: 平成 22 年 4 月 30 日

国内外の別: 国内

[その他] 無