

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17627

研究課題名（和文）Cullin4Aを介した食道癌の進展機序の包括的解明と新規治療戦略の開発

研究課題名（英文）Comprehensive Elucidation of the Mechanism of Cullin4A-mediated Esophageal Cancer Progression and Development of Novel Therapeutic Strategies

研究代表者

中出 裕士（Nakade, Hiroshi）

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：90745796

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：CUL4A過剰発現が腫瘍の増殖能，浸潤能，遊走能に影響を与えることを確認した。次に化学療法剤や放射線療法との併用による腫瘍増殖抑制効果を検討した。計画時点ではCUL4A活性阻害を加えた細胞株に化学療法剤や放射線療法を加えるとその相乗効果により有意に良好な治療効果が得られるものと考えていたが、そのような結果には至らなかった。この原因として各々の治療がそれぞれ別の機序に基づいてその効果がもたらされるものと考察している。肝転移モデルを作成する予定であったが移植後うまく生着しなかった。今後も原因を究明し実験の続行を図るべく検討している。上記結果をまとめ今後論文発表を予定している

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではヒト食道癌においてCUL4Aの発現と癌の進展機序を解明し，臨床応用可能な新たな集学的治療戦略の開発を目的とする。CUL4Aは腫瘍増殖や浸潤，転移の重要な役割を担い，治療抵抗性の一因であるがゆえ，治療標的になりうるのではないかと本研究の成果の学術的意義や社会的意義と考える。

研究成果の概要（英文）：We confirmed that CUL4A overexpression affects tumors' proliferative, invasive, and migratory capacities. Next, we examined the effect of combining CUL4A overexpression with chemotherapy or radiotherapy to inhibit tumor growth. At the time of planning, we thought that the addition of chemotherapeutic agents or radiotherapy to a cell line with CUL4A activity inhibition would have a significantly favorable therapeutic effect due to their synergistic effects, but such a result was not achieved. However, this was not the case. The reason for this is thought to be that each treatment has its mechanism of action. We planned to create a liver metastasis model, but it did not grow well after transplantation. We will continue to investigate the cause and continue the experiment. We plan to summarize the above results and discuss them in a future issue.

研究分野：消化器外科

キーワード：ユビキチン・プロテアソーム 食道癌

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、新規抗癌剤や分子標的治療の開発などにより癌治療は飛躍的な進歩を遂げ、多くの癌腫において治療成績の向上を認められる。一方、難治性消化器癌の一つである食道癌は、今なお切除不能進行症例も多い。また治癒切除後であっても再発の頻度は高く、その多くは治療抵抗性であり、十分な治療成績が得られていないのが現状である。

新たな癌治療戦略としてユビキチン・プロテアソーム系を標的とした治療が注目されている。ユビキチン修飾系はタンパク質翻訳後修飾系であり、細胞周期・シグナル伝達・転写調整などあらゆる生命現象を制御していると言われている。癌の浸潤、転移、再発におけるユビキチン修飾系異常の意義が明らかにされつつあり、癌の進展や治療抵抗性におけるユビキチン修飾系異常の重要性が示されてきた。これらの事象に以前より注目し、ユビキチン・プロテアソーム系の構成分子の一つである CUL4A に着目した。

CUL4A は腫瘍増殖や浸潤、転移の重要な役割を担い、治療抵抗性の一因であるがゆえ、治療標的になりうるのではないかという点が本研究の成果の学術的意義や社会的意義と考える。

### 2. 研究の目的

本研究の特色、独創性は食道癌などの難治性消化器癌を対象疾患とし、従来とは異なる視点から新規癌治療法の開発および臨床応用に向けた基礎実験を行う点にある。腫瘍は様々な機序で増殖能や薬物治療抵抗性を獲得していることが明らかとなっているが、その機序の一つとしてユビキチン修飾系機能異常が挙げられる。ユビキチン修飾系機能異常を標的とした治療により、腫瘍細胞増殖抑制やアポトーシスが効率的に誘導され、有効な抗腫瘍効果が発揮されるのみならず、転移抑制効果や抗癌剤、放射線療法感受性増強効果が得られると期待される。悪性腫瘍のなかでも極めて予後不良である食道癌を対象として、癌の進展機序を解明するのみならず、新規癌治療法としての有用性・安全性を検証し、臨床応用の実現を本研究の目的とする。

### 3. 研究の方法

In vitro での CUL4A 活性阻害による抗腫瘍効果の確認および機序の解明。

CUL4A 発現と抗癌剤および放射線感受性との関連のメカニズムについての検討。

CUL4A 活性阻害による遠隔転移抑制効果の検討と機序の解析

### 4. 研究成果

In vitro での CUL4A 活性阻害による抗腫瘍効果の確認および機序の解明。

CUL4A 過剰発現が腫瘍の増殖能、浸潤能、遊走能に影響を与えることを確認した。

CUL4A 発現と抗癌剤および放射線感受性との関連のメカニズムについての検討。

次に 5-FU, cisplatin, taxotel, gemcitabine などの化学療法剤や放射線療法との併用による腫瘍増殖抑制効果を検討した。計画時点では CUL4A 活性阻害を加えた細胞株に化学療法剤や放射線療法を加えるとその相乗効果により有意に良好な治療効果が得られるものと考えていたが、そのような結果には至らなかった。この原因として各々の治療がそれぞれ別の機序に基づいてその効果がもたらされるものと考察している。

CUL4A 活性阻害による遠隔転移抑制効果の検討と機序の解析

肝転移モデルを作成し、CUL4A 活性阻害、SCF 活性阻害による転移抑制効果を

検討すべく肝転移モデルを作成する予定であったが移植後うまく生着しなかった。今後も原因を究明し実験の続行を図るべく検討している。上記結果をまとめ今後論文化を予定している

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〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------