

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861148

研究課題名(和文) 時計遺伝子発現を基盤とした腫瘍血管新生阻害薬によるヒト乳癌の増殖抑制

研究課題名(英文) Growth suppression of human breast cancer, based on the clock gene function

研究代表者

諸橋 聡子 (Morohashi, Satoko)

弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：90569592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ヒト乳癌の増殖・浸潤における時計遺伝子の発現の意義を明らかにし、日内リズムを考慮した乳癌細胞の制御を目指す。ヒト乳癌細胞株において、時計遺伝子DEC2は、低酸素下の腫瘍細胞増殖において、PI3K/Akt signaling pathwayとc-Mycの発現を介して関わっていることを明らかにした。さらに、高分化型のヒト食道癌細胞株においても、時計遺伝子DEC1が、アポトーシスを促進する因子として働いていることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the staging is growth suppression of human breast cancer, based on the clock gene function.

The expression of c-Myc was upregulated by exposure to hypoxia and by the overexpression of DEC2. In conclusion, DEC2 participates in hypoxia-induced cell proliferation by functioning as a target gene of the PI3K/Akt signaling pathway and regulating the expression of c-Myc in human breast cancer cell line MCF-7. We also demonstrated that DEC1 overexpression promoted cleaved PARP expression, whereas DEC2 overexpression had no effects on the amount of cleaved PARP in TE 10 cells. These results suggested that DEC1 has pro-apoptotic effects on human esophageal cancer TE 10 cells of well-differentiated type.

研究分野：乳腺外科病理学

キーワード：乳癌 時計遺伝子 治療

1. 研究開始当初の背景

時計遺伝子(Clock genes)は、およそ24時間周期で振幅発現する遺伝子で、その働きによって、1日の周期をもつ生物の活動がコントロールされている。時計遺伝子DEC1およびDEC2は、Basic-helix-loop-helix (bHLH)型転写因子であり、時計中枢である視交叉上核のみならず、全身の組織および細胞で、概日リズムを形成している。また、免疫応答系やさまざまな組織分化の制御、癌化や低酸素応答、アポトーシス制御など、生体内における多彩な制御機能をもっている。申請者はこれまでに、時計遺伝子DEC2がVEGF(Vascular endothelial growth factor, 血管内皮増殖因子)遺伝子発現を制御し、概日リズムの下での腫瘍血管新生における時計遺伝子DECの重要性を示してきた。

2. 研究の目的

本研究は、ヒト乳癌の増殖・浸潤における時計遺伝子発現の意義を明らかにし、日内リズム(時計軸)を考慮した新たな分子標的治療薬の概念を構築することを目的とする。つまり、時計遺伝子の高発現細胞やノックダウン細胞を用いて、乳癌の増殖・浸潤との関連を解析し、VEGF阻害剤を含む抗がん剤の感受性に及ぼす影響を探索する。

3. 研究の方法

初年度にヒト乳癌の培養細胞株を用い、時計遺伝子発現に対応した細胞増殖及び腫瘍血管新生を解析する。(1)概日リズム下での血管新生を制御する時計遺伝子の発現調節機構をDECおよびVEGF/HIF(hypoxia-inducible factor)-1を中心に分子生物学的に解析する。(2)時計遺伝子発現制御を行い、乳癌細胞の増殖・浸潤・血管新生に対する時計遺伝子の作用機序を明らかにする。次年度以降では、時計遺伝子発現が分子標的治療薬(VEGF阻害薬;ペバシズマブ)に及ぼす影響の解析を行う。

4. 研究成果

ヒト乳癌細胞株において、時計遺伝子DEC2は、低酸素下の腫瘍細胞増殖において、P13K/Akt signaling pathwayとc-Mycの発現を介して関わっていることを明らかにした。さらに、高分化型のヒト食道癌細胞株においても、時計遺伝子DEC1が、アポトーシスを促進する因子として働いていることを明らかにした。

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13件)

1. Basic helix-loop-helix transcription factor DEC1 regulates the cisplatin-induced apoptotic pathway of human esophageal cancer cells. Seino H, Wu Y, Morohashi S, Kawamoto T, Fujimoto K, Kato Y, Takai Y, Kijima H. Biomed Res. (査読有り) 2015;36(2):89-96.
2. Invasive micropapillary carcinoma of the biliary tract]. Kijima H, Yoshizawa T, Hirai H, Morohashi S, Hakamada K. Nihon Rinsho. (査読有り) 2015 Mar;73 Suppl 3:774-8. Japanese.
3. Sentinel lymph node biopsy in male breast cancer - a case report]. Nishi T, Nishimura A, Morohashi S, Hakamada K. Gan To Kagaku Ryoho. (査読有り) 2014 Nov;41(12):1972-4.
4. The case of a long-surviving patient with breast cancer and brain metastases treated using multidisciplinary therapy]. Nishimura A, Nishi T, Morohashi S, Okano K, Hakamada K. Gan To Kagaku Ryoho. (査読有り) 2014 Nov;41(12):1897-9.
5. Fatty acid synthase-positive hepatocytes and subsequent steatosis in rat livers by irinotecan. Sawano T, Shimizu T, Yamada T, Nanashima N, Miura T, Morohashi S, Kudo D, Hui FM, Kijima H, Hakamada K, Tsuchida S. Oncol Rep. (査読有り) 2015 May;33(5):2151-60.
6. Involvement of c-Myc in the proliferation of MCF-7 human breast cancer cells induced by bHLH transcription factor DEC2. Wu Y, Sato H, Suzuki T, Yoshizawa T, Morohashi S, Seino H, Kawamoto T, Fujimoto K, Kato Y, Kijima H. Int J Mol Med. (査読有り) 2015 Mar;35(3):815-20.

7. Ex vivo application of endocytoscopy for determining the longitudinal extent of bile duct cancer: a pathological analysis of 28 resected cases. Yoshikawa T, Hakamada K, Ogasawara H, Kimura N, Kudo D, Sakamoto Y, Ishido K, Toyoki Y, Morohashi S, Kijima H. J Hepatobiliary Pancreat Sci. (査読有り) 2015 Jan;22(1):58-67.
8. Invasive micropapillary carcinoma of the extrahepatic bile duct and its malignant potential. Yoshizawa T, Toyoki Y, Hirai H, Haga T, Toba T, Sakuraba S, Okano K, Wu Y, Seino H, Morohashi S, Hakamada K, Kijima H. Oncol Rep. (査読有り) 2014 Oct;32(4):1355-61.
9. Pathological characteristics of early to advanced gallbladder carcinoma and extrahepatic cholangiocarcinoma. Kijima H, Wu Y, Yosizawa T, Suzuki T, Tsugeno Y, Haga T, Seino H, Morohashi S, Hakamada K. J Hepatobiliary Pancreat Sci. (査読有り) 2014 Jul;21(7):453-8.
10. Incidental prostate ¹⁸F-FDG uptake without calcification indicates the possibility of prostate cancer. Seino H, Ono S, Miura H, Morohashi S, Wu Y, Tsushima F, Takai Y, Kijima H. Oncol Rep. (査読有り) 2014 Apr;31(4):1517-22.
11. [Local recurrence of pheochromocytoma associated with von Hippel-Lindau disease 26 years after bilateral adrenalectomy: a case report]. Fujita N, Mikami J, Murasawa H, Okamoto A, Imai A, Hatakeyama S, Ishimura H, Yoneyama T, Koie T, Kamimura N, Ohyama C, Morohashi S, Kijima H. Hinyokika Kiyo. (査読有り) 2013 Jul;59(7):427-30.
12. Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) overexpression is correlated with malignant potentials of intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMNs) of the pancreas. Yonaiyama S, Toyoki Y, Morohashi S, Sakuraba S, Yoshizawa T, Suzuki T, Wu Y, Kijima H, Hakamada K. Biomed Res. (査読有り) 2013 Apr;34(2):87-95.
13. 診断に苦慮した乳輪部に発生した巨大尖圭コンジローマの1例. 諸橋 聡子, 吉澤 忠司, 平井 秀明, 羽賀 敏博, 清野 浩子, 呉 雲燕, 泉 美貴, 鬼島 宏 診断病理 (査読有り) 2015. 32 巻 2 号 Page159-163.
- [学会発表](計4件)
1. 諸橋聡子, 乳腺穿刺吸引細胞診鑑別困難例の細胞像と組織像の対比検討, 第54回日本臨床細胞学会秋期集会, 2015年11月21日名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市).
 2. 諸橋聡子, 乳腺穿刺吸引細胞診の精度管理 鑑別困難例から学ぶこと, 第52回日本臨床細胞学会東北支部連合会学術集会, 2015年7月11日.山形テルサ(山形県・山形市).
 3. 諸橋聡子, A huge condyloma acuminatum that occurred in the areola part, 第104回日本病理学会総会, 2015年4月30日名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市).
 4. 諸橋聡子, センチネルリンパ節の病理診断の工夫, 日本乳癌学会, 2013年6月27日-6月29日アクトシティ浜松.(静岡県・浜松市).
- [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:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者
諸橋 聡子 (Morohashi, Satoko)
弘前大学・大学院医学研究科・助教
(90569592)

研究者番号：

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
()

研究者番号：