

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462395

研究課題名(和文) 前立腺癌でのFAM110Aを中心としたFAM110遺伝子ファミリーの機能と有用性

研究課題名(英文) Functional analysis of FAM110 gene family in the prostate cancer

研究代表者

鶴田 大 (Tsuruta, Hiroshi)

秋田大学・医学部・助教

研究者番号：90466590

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：細胞接着機構に関連するカテニンに結合するFAM110Aやそのgene familyであるFAM110BやCに関して前立腺癌における機能解析を行った。FAM110A安定発現細胞株では細胞浸潤能の亢進が、FAM110C安定発現細胞株では細胞増殖の抑制が認められたが、いずれも機能の解明までには至らなかった。前立腺癌細胞に一過性にこれらの分子を前立腺癌細胞株にトランスフェクションさせた解析ではFAM110Cの発現により細胞増殖の抑制を認めた。またFAM110Aを発現させるとmRNAレベルでのNカドヘリンの発現が亢進し、一方FAM110Cの発現でこれが抑制されていた。

研究成果の概要(英文)：In the functional analysis of FAM110 gene family (FAM110A, B and C), we found that cell invasiveness was increased in FAM110A stable expressed cancer cell line and cell proliferation was suppressed in FAM110C stable expressed cancer cell line although these mechanisms were still unknown. In the FAM110A transient transfected prostate cancer cell line, N-cadherin mRNA expression level was increased, on the other hand, this expression level was suppressed in the FAM110C transient transfected prostate cancer cell line. These results suggested that there was an inverse relationship between the functions of FAM110A and FAM110C. Additionally, FAM110C transient transfected cell line showed suppression of cell proliferation. These results suggested FAM110C gene play a role in tumor suppression.

研究分野：前立腺癌

キーワード：前立腺癌 細胞増殖

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌において浸潤・転移を予測するマーカーはなく、近年増加しつつある前立腺癌治療薬を効率よく使用するために、これらを予測するマーカーは必要とされている。浸潤・転移の最初のステップとして細胞間接着機構の消失が重要である。E-cadherin 関連細胞接着機構もその1つであるがその中の重要な分子の1つとしてαカテニンが上げられる。我々はこれに結合する蛋白としてFAM110Aを新規に同定した。また配列相同性よりFAM110BやFAM110Cという2つのgene family memberが知られているがいずれもその癌における機能は十分解明されていないが、FAM110Bはホルモン不応性前立腺癌との関連性が報告されているため、前立腺癌において、FAM110 gene family memberが何らかの機能を担っていることが推測される。

2. 研究の目的

前立腺癌における浸潤・転移を予測するマーカーとしてαカテニン結合蛋白FAM110Aが有効かを検討すると同時にその機能を明らかにするため前立腺癌細胞株を用いて機能解析を行う。またこのgene family memberであるFAM110BやFAM110Cにおいてもその機能は明らかではないため、その機能解析を行い前立腺癌におけるFAM110 gene familyの関連性を検討する。

3. 研究の方法

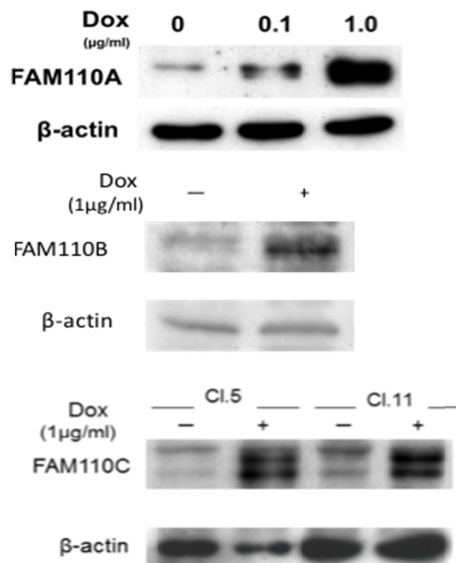
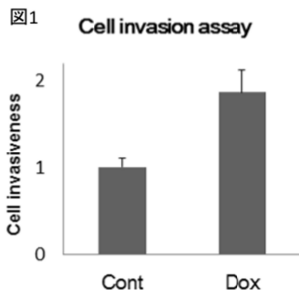
前立腺癌の臨床検体を用いて、FAM110A、B、Cそれぞれの蛋白レベルでの発現を検討し、前立腺癌の浸潤や転移を予測するマーカーとなりうるかを検討する。またそれぞれの安定発現細胞株を作成し、細胞増殖能、遊走能、浸潤能などに変化がないかを検討する。これらに変化が認められた場合は、in vivo モデルにおいてFAM110 gene familyの遺伝子発現抑制を試みることで抗腫瘍効果等が得られるかを検討する。

4. 研究成果

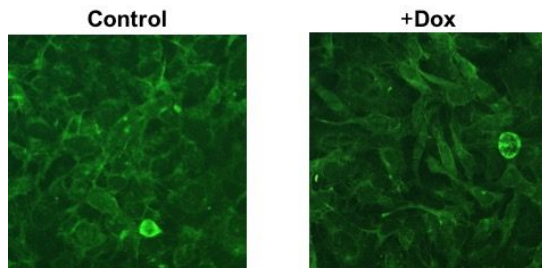
1) 前立腺癌臨床検体におけるFAM110 gene familyのタンパクレベルでの発現量は少なく、臨床データとの関連性は検討できなかった。

2) FAM110A, B, Cそれぞれの安定発現細胞株を樹立することができた。(右上図)

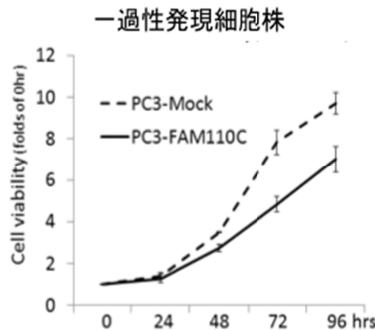
3) FAM110A 安定発現細胞株では細胞浸潤能が亢進していた(図1)。



しかし共焦点顕微鏡による細胞の観察では、FAM110Aを発現している細胞(+Dox)では、発現していない細胞(control)と比較して、細胞接着が疎となり、形態がやや紡錘形となる傾向は認められた(下図)が、E-cadherinや細胞骨格(Actin fiber)などの発現や形



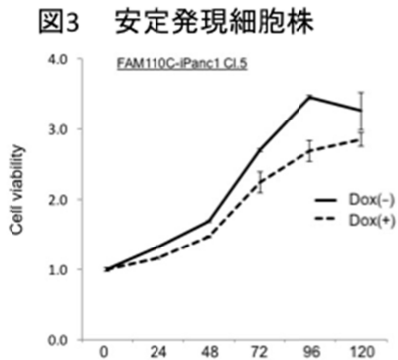
成に明らかな変化は認められなかったため、そのメカニズムについては本研究期間では解明することはできなかった。FAM110Aを一過性に前立腺癌細胞株に強制発現させたモデルでも明らかな機能の変化はなかったが、mRNAレベルにおいてN-cadherinの発現が亢進していた。これらの結果よりFAM110Aが癌細胞に必要な機能の1つである、EMT(epithelial-mesenchymal transition: 上皮間葉転換)に関与している可能性が示唆



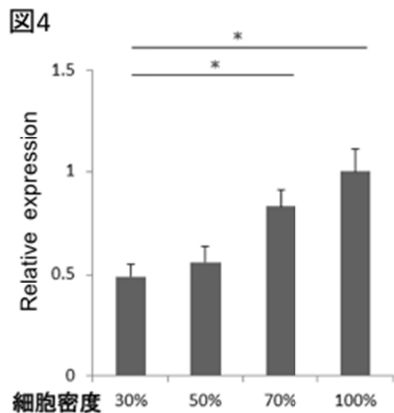
された。

4) FAM110B 安定発現細胞株では細胞浸潤能、増殖能、遊走能いずれにも変化は認められず、本研究期間で機能を解明することはできなかった。

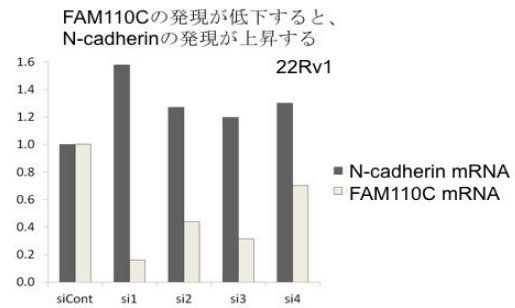
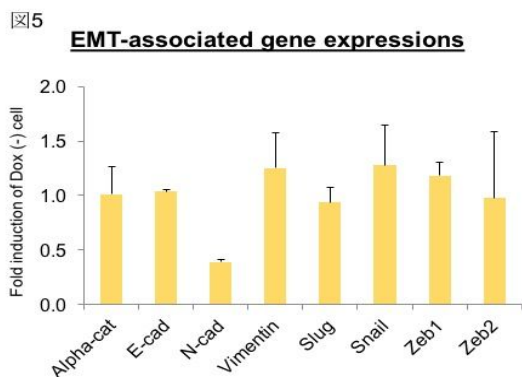
5) FAM110C 安定発現細胞株や一過性発現細胞株では細胞増殖能の低下を認めた(図3)。



また前立腺癌細胞株において細胞密度が高くなると mRNA レベルで FAM110C の発現が亢進していた(図4)。従って FAM110C は前立腺



癌において細胞密度に関して抑制系に機能していることが示唆された。また一過性発現細胞株では N カドヘリンの mRNA レベルでの発現抑制を認め、siRNA により FAM110C の発現を抑制すると N カドヘリンの発現亢進を認めた(図5)ため、FAM110C は EMT において抑制系に作用している可能性が示唆された。



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 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

Hiroshi Tsuruta, Comparison of the clinical outcome and surgical invasiveness for living donor nephrectomy between conventional laparoscopic surgery and single-port surgery. 33rd World Congress of Endourology and SWL. 2015/10/2 ロンドン(英国)

Hiroshi Tsuruta, Comparison of surgical invasiveness between open and robot-assisted radical cystectomies: differences in the systemic inflammatory cytokine level. 34th World Congress of Endourology and SWL. 2016/11/10 ケープタウン(南アフリカ)

〔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

鶴田 大 (Tsuruta, Hiroshi)
秋田大学・医学部・助教
研究者番号：90466590

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()