

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2007～2010
課題番号：19591644
研究課題名（和文）ヒト非小細胞肺癌副腎転移の分子機構の解析

研究課題名（英文）Analysis for the molecular mechanism of
lung cancer adrenal metastasis

研究代表者

尾浦 正二（Oura Shoji）

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10194060

研究代表者の専門分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学
キーワード：呼吸器外科学

1. 研究計画の概要

本研究の目的は、肺癌の副腎転移における臓器特異性の発現機構の解析を行うことである。肺癌の副腎転移の研究に適した細胞培養および動物での実験系が存在しなかったため、第一段階は実験系の確立であった。ヒト肺癌培養細胞株をマウスに移植し、得られた副腎転移巣の性状を解析することで、臓器特異性の決定機構を解析する。解析する主なターゲットは、インテグリンを代表とする接着分子である。

2. 研究の進捗状況

第一段階は実験系の確立であった。ヒト肺癌細胞株をヌードマウスへ移植したところ、3 株において副腎転移の形成を確認した。これらの細胞株を再移植し、転移巣での継代を試みたが、転移頻度の向上は明らかではなかった。ここまでの研究結果から、通常の動物実験系では副腎転移の作成が困難であることが確認されたため、組織培養法を用いた実験モデルを作成した。

ヒト非小細胞肺癌培養細胞株 PC-14 を用い、ヌードマウスの副腎を約 1 mm 厚の組織片とし細胞株とともに 7 日間培養し、剖面上に生着し増殖し得た細胞を回収し検討に用いた。コントロールとして肺、肝、腎、骨、骨格筋で同様の検討を行い、合計 5 継代した。

結果、細胞株 PC-14 において副腎および肺、腎、骨、骨格筋上で培養された subclone を得た。副腎上での培養に由来する subclone をヌードマウスに移植したところ、40%の頻度で副腎転移の形成を確認した。

PC-14 の副腎由来の subclone と original の PC-14 について、マイクロアレイを用いて遺伝子発現の変化を検討したところ、副腎由来の subclone では、original に比し、6 種の smRNA, DUSP1 などの計 8 遺伝子の発現増加を確認したが、接着分子の関連性は低いと考えられた。明らかな発現低下は 2 遺伝子であった。

他臓器由来の subclone の変化と比較した場合、副腎由来株での発現変動遺伝子数は少なく、また、DUSP1 の増強以外は副腎転移において特徴的であった。副腎転移を規定する分子機構として、これらの発現変動遺伝子に規定される遺伝子産物の変化が候補の一つとして考えられる。

3. 現在までの達成度

<区分>②おおむね順調に進展している。

研究は、実験方法の多少の変更はあったものの、予定どおり進行している。但し、得られた解析結果は、現状では当初の予想とはやや異なったものである。

4. 今後の研究の推進方策

研究そのものの進行は、予定通り順調であると思われる。このまま研究を進めていく予定である。

5. 代表的な研究成果

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

〔学会発表〕(計4件)

1. 吉増達也, 尾浦正二, 中村理恵, 平井慶充, 内藤古真, 清井めぐみ, 宮坂美和子, 岡村吉隆. 肺癌転移における臓器特異性決定機構の解析. 第22回Young Oncologist Conference. 2010.1.29, 和歌山
2. 吉増達也, 尾浦正二, 玉置剛司, 太田文典, 平井慶充, 内藤古真, 宮坂美和子, 川後光正, 岡村吉隆: 非小細胞肺癌in vitro多臓器転移モデルにおける臓器親和性の検討. 第109回日本外科学会定期学術集会. 2009.4.2-4, 福岡
3. 吉増達也, 尾浦正二, 玉置剛司, 太田文典, 中村理恵, 清水幸生, 内藤古真, 清井めぐみ, 平井慶充, 川後光正, 岡村吉隆: 組織培養法を用いた非小細胞肺癌副腎転移モデルの開発. 第108回日本外科学会学術総会, 2008.5.17. 長崎
4. 吉増達也, 尾浦正二, 玉置剛司, 太田文典, 中村理恵, 清水幸生, 内藤古真, 清井めぐみ, 平井慶充, 川後光正, 岡村吉隆: 組織培養法を用いたin vitro多臓器転移モデルにおける抗癌剤耐性発現の検討. 第60回日本胸部外科学会定期学術集会, 2007.10.17-20. 仙台