

平成 22 年 5 月 20 日現在

研究種目： 基盤研究 (C)
研究期間： 2007~2010
課題番号： 19590411
研究課題名 (和文) KIT 遺伝子改変動物を用いた消化管運動ペースメーカー細胞に発現する分子の解析
研究課題名 (英文) Analysis of the molecular mechanism in gastrointestinal pacemaker cell using KIT knock-in animal
研究代表者 磯崎 耕次 (ISOZAKI KOJI)
兵庫医科大学・医学部・非常勤講師
研究者番号： 00425117

研究代表者の専門分野： 病理学

科研費の分科・細目： 基礎医学・実験病理学

キーワード： ①遺伝子改変動物②消化管運動③ペースメーカー④KIT⑤カハールの介在細胞

1. 研究計画の概要

我々が開発した *c-kit* 遺伝子の機能獲得性変異を持つ遺伝子改変マウスでは、消化管蠕動運動のペースメーカー細胞 (カハールの介在細胞=ICC) の過形成や GIST の発生がみられる。ICC を単離し、ICC に発現する分子を解析することで、ICC を介した消化管蠕動運動の調節メカニズムを明らかにすることを目的としている。

2. 研究の進捗状況

高機能セルソーターを用いて、*c-kit* 遺伝子改変マウス消化管より ICC を単離した。回収した細胞より RNA を抽出し、逆転写酵素を用いて cDNA に変換した。DNA Tip を用いた解析により、ICC に特異的に発現する分子が複数見つかった。

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)

ICC に特異的に発現する分子の中で、まず接着分子である cell adhesion molecule (CADM1) について検討中である。

CADM1 はマスト細胞に発現し、マスト細胞と神経の interaction に関係し、CADM1 を介した神経からの刺激によりマスト細胞の脱顆粒などの現象が起こることが知られている。CADM1 が筋間神経叢の神経節細胞の神経終末と ICC の接着に関与し、神経を介した ICC のペースメーカー機能調節メカニズムに関与している可能性が高い。これまでに我々は、免疫組織学的検討において、正常マウスの ICC、knock-in マウスの ICC 過形成細胞、knock-in マウ

スの消化管に発生した GIST に CADM1 が発現していることを明らかにした。

Knock-in マウスに発生した GIST における CADM1 の発現は、ウエスタンブロット法によっても確認された。正常マウス ICC、knock-in マウス ICC、過形成細胞における CADM1 の mRNA の発現は、in situ ハイブリダイゼーション法により、また knock-in マウスの消化管に発生した GIST における CADM1 の mRNA の発現はノーザンブロット法でも確認された。さらに、ヒトに発生した散発性 GIST における CADM1 の発現が、蛋白および mRNA レベルで確認された。興味深いことに、ヒトにおいて GIST における CADM1 の発現は、発生した消化管の部位に明らかな差がみられた。発達段階において ICC の分化や増殖に関与している可能性、さらに ICC を細胞起源とする GIST の発生メカニズムや転移メカニズムにも CADM1 が関与している可能性があり、以上の仮説を検証するために、現在 CADM1 に対して agonistic、antagonistic に作用する抗 CADM1 抗体を作成中である。

4. 今後の研究の推進方策

同時に、*c-kit* 遺伝子改変マウスに発生した GIST 細胞にも CADM1 が発現していることを明らかにした。CADM1 が GIST の腫瘍発生メカニズムにどのように関与しているのか解析中である。また、GIST の転移メカニズムに CADM1 が関与している可能性があり、検討中である。

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)

[雑誌論文] (計 1 件)

Ishikawa T, Nakai N, Liu NN, Shiba K, Isozaki K, Matsuda I, Ito T, Fujimoto J, Hatakeyama K, Kanda T, Hirota S, In vivo effect of imatinib on progression of cecal GIST-like tumors in exon 17-type c-kit knock-in mice., Lab Invest, 89, 1161-1168, 2009, 査読あり.