

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 20 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2011

課題番号：20590376

研究課題名 (和文)

肝細胞がんの発生・進展に関連する責任遺伝子の同定

研究課題名 (英文) Identification of responsibility gene that relates to occurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma

研究代表者

鹿 智恵 (LU TOMOE)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：10408453

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理

キーワード：分子病理

1. 研究計画の概要

- (1) 原発性肝細胞がんの80%以上は、日本を含むアジア、アフリカ地域に多発している。最近の研究では、染色体領域の欠失などに関連するがん抑制遺伝子の不活化が、特に肝発がんにおいて、極めて重要であると考えられている。しかし、肝細胞がん発生のメカニズムは未だに解明されていない。本研究の目的は、その責任がん抑制遺伝子を同定することである。
- (2) 具体的に、原発性肝細胞がんを対象とし、8番染色体短腕領域にある既知のマーカーにて網羅的にマイクロサテライト解析を行い、肝細胞がんの発生・進展に最も関連する染色体領域を選出し、最終的に候補領域に存在する責任がん抑制遺伝子を同定することである。

2. 研究の進捗状況

我々は、肝細胞がんの発生と転移過程に関連する責任遺伝子を同定することを目指し、様々な手法を用いてチャレンジ的な研究を行ってきた。

- (1) まずは、予備実験の結果に基づき、早期段階の肝細胞がん(手術例)だけでなく、遠隔転移を伴う進行型肝細胞がん(解剖例)を追加サンプルとして収集し、確立された手法を用いマイクロサテライト解析を行った。その結果と病理組織学的ならびに臨床病理学的所見の関連性を検討し、肝細胞がんの発生と転移過程に最も関連する候補領域が8p22-23.2であるこ

とを明らかにした。

- (2) 上記の候補領域から *DLC1*、*DBC2*、*MTUS1* など10数個の候補遺伝子を選出し、通常のPCR-SSCP法やDNAシーケンス法により100症例(201病変)の肝細胞がんを検索した。その結果、*MTUS1* 以外の候補遺伝子に関して、塩基配列の変化が認められなかった。そこで、*MTUS1* に対して特異的に反応する抗体を作製し、免疫組織学的手法によりそのタンパク質の発現様式を検討しているところである。
- (3) 一方、がんの発生・進展過程における染色体領域の変化や遺伝子変異などの構造的な異常が関与すると考えられてきたが、最近では mRNA 発現の変動いわゆる機能的な異常が関与する可能性が高いと考えられるようになってきている。従って、候補遺伝子の機能的な異常についての解析が、今後の課題となってくる。

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)

本研究は、十分な予備実験を行った結果に基づき開始した課題である。基本的には予想された通りに進行していると考えている。しかし現時点では、学術論文として発表できる程の満足できるデータは得られていない

4. 今後の研究の推進方策

- (1) 最近、当講座において、リアルタイム PCR システムが導入された。これまで不可能と考えた候補遺伝子の機能解析に関連する核酸の定量や染色体コピー数まで解析できるようになっている。既に *DLC1*、*MTUS1*、*PROM1* など幾つかの遺伝子を選出し、正常と腫瘍組織における発現変動を検討中である。
- (2) 計画どおりに進まない時の対応として、肝細胞がんに関連する責任遺伝子が同定できない場合には、確立された解析方法で特定領域に対し、他の悪性腫瘍を検索したいと考えている。特定の候補領域における悪性腫瘍のプロファイルを作成することで、今後の研究についても有意な情報が提供できると確信しているからである。既に 100 症例の日本人原発性肺がんについて解析を終了している。
- (3) 8 番染色体以外に責任遺伝子が存在する可能性が否定しきれないため、最近 *PROM1* 遺伝子について、胎児および成人正常組織での発現様式を解析している。

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)

- ① 鹿 智恵、羽野 寛。肝細胞癌の発生・進展に関連する 8 番染色体短腕領域のマイクロサテライト解析 東京慈恵会医科大学雑誌 124: 99-106 (2009) 査読有

〔学会発表〕(計 5 件)

- ① Tomoe Lu, Hiroshi Hano. Allelic imbalance at 8p and 13q in lung cancer: difference between small cell lung cancer and non-small cell lung cancer. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association September 23, 2010 Osaka.
- ② Tomoe Lu, Hiroyuki Takahashi, Masahiro Ikegami, Hiroshi Hano. Update of microsatellite analysis at 8p21-23.2 in hepatocellular carcinoma 第99回日本病理学会総会 2010年4月28日 東京
- ③ Tomoe Lu, Kenji Fukui, Hiroshi Hano, Yoshihiro Lu. Chromosomal allelic imbalance at 8p22-23 regions associated with both carcinogenesis and meta

stasis of hepatocellular carcinoma. 21st IUBMB and 12th FAOBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology. August 3, 2009. Shanghai

- ④ Tomoe Lu, Hiroshi Hano, Masahiro Ikegami. Lack of association between *DLC-1* genetic alteration and hepatocarcinogenesis. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 28 2008, Nagoya
- ⑤ 鹿 智恵、羽野 寛. 肝細胞がんの発生における *DLC-1* の関連性について 第97回日本病理学会総会 2008年5月17日 金沢市

〔その他〕

本研究に関連する一部の解析結果は、2009 年 9 月にアメリカ国立衛生研究所 Genetic Alterations in Cancer データベースに収録された。