

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 31 日現在

機関番号：17401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2016

課題番号：25670400

研究課題名(和文) 神経幹細胞の新規未分化性維持因子を用いて癌の悪性度・未熟性を解明する

研究課題名(英文) Elucidation of malignancy and immaturity in lung small cell carcinoma using a neural stem cell novel factor detected by posttranslational modification proteomics

研究代表者

新森 加納子(Nimori, Kanako)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教

研究者番号：30457600

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)：本研究の目的は神経幹細胞の新規因子を用いて癌の悪性度・未熟成を解明することである。ヒト臨床病理検体組織染色の結果、SMF1は肺小細胞癌において高い発現が認められた。さらに興味深いことにSMF1は肺小細胞癌においてもリン酸化の亢進が認められた。また、肺小細胞癌の培養株にSMF1-shRNAを導入することでSMF1欠損型-安定細胞株を作成し、これを高免疫不全マウスに皮下移植することで、SMF1非存在下での腫瘍の性質を調べた。その結果、SMF1欠損下では、腫瘍の増殖能が低下し、サイズも小さくなることが明らかとなった。神経幹細胞の因子SMF1が肺小細胞癌の悪性度に影響を与えている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study aims to examine the role of SMF1 in SCLC. First, the histological stain of clinical and pathological human samples revealed that SMF1 was highly expressed in SCLC compared with lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. Moreover, SMF1 was highly phosphorylated in NSCs, and similarly, it was highly phosphorylated in SCLC. Thus, I created a stable cell line with loss of SMF1 by introducing SMF1-shRNA into a culture of SCLC using the in vitro electroporation method (Fig.3), and examined the nature of cancer in the absence of SMF1 by implanting the cells under the skin of high immunodeficient mice. As a result, in the absence of SMF1, the proliferative ability of the cancer became low, and the size decreased. Additionally, staining of the stable cell line with loss of SMF1 with anti-CD 133 antibody, which is a cancer stem cell marker, and the analysis using flow cytometry revealed that the number of CD 133 positive cells reduced compared with a control cell line.

研究分野：蛋白質科学、オミックス解析

キーワード：神経幹細胞 肺小細胞癌 リン酸化 悪性度

1. 研究開始当初の背景

本研究の目的は神経幹細胞の新規因子を用いて癌の悪性度・未熟成を解明することである。先行研究により翻訳後修飾プロテオミクス解析法や In Utero エレクトロポレーション法などを用いて神経幹細胞新規因子 SMF1 を同定し、詳細な機能解析した結果、SMF1 が神経幹細胞未分化性維持因子であることが明らかとなった。この分子が肺小細胞癌においてどのような役割を担っているか検討した。

2. 研究の目的

神経幹細胞未分化制御因子 SMF1 が肺小細胞癌などの悪性度の高い癌における役割を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

肺小細胞癌培養株、肺小細胞癌のヒト臨床病理検体を用いた。解析方法には、プロテオミクス法、エレクトロポレーション法、RNA 干渉法、免疫染色法などを用いた。

4. 研究成果

まず、SMF1 は、ヒト臨床病理検体を用いた組織染色の結果、肺腺癌・扁平上皮癌と比べ、肺小細胞癌において高い発現が認められた。さらに興味深いことに SMF1 は神経幹細胞においてリン酸化が亢進していたが、同様に肺小細胞癌においてもリン酸化の亢進が認められた。そこで、in vitro electroporation 法を用いて肺小細胞癌の培養株に SMF1-shRNA を導入することで SMF1 欠損型-安定細胞株を作成し、これを高免疫不全マウスに皮下移植することで、SMF1 非存在下での腫瘍の性質を調べた結果、SMF1 欠損下では、腫瘍の増殖能が低下し、サイズも小さくなることが明らかとなった。さらには、SMF1 欠損型-安定細胞株を癌幹細胞のマーカーである抗 CD133 抗体により染色し、フローサイトメトリーで解析した結果、コントロール株と比較して CD133 陽性細胞が減少していることが明らかとなった。これらの結果より神経幹細胞の因子 SMF1 が肺小細胞癌の悪性度に影響を与え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 4 件)

神経幹細胞未分化性維持因子とその分子基盤の破綻を応用した高悪性度癌治療法の開発

新森 加納子

2016年9月23日

第48回日本臨床分子形態学会総会・学術集

会

くまもと県民交流館パレア、熊本市

幹細胞制御因子欠損法による癌治療～そして翻訳後修飾プロテオミクス解析は癌治療に有用な新規分子の探索に有効である～

新森加納子

バイオジャパン 2015

2015年10月16日、パシフィコ横浜、横浜市

神経幹細胞に係る新規因子を用いて肺癌の悪性度・未熟性を解明する。

新森加納子

第47回日本臨床分子形態学会総会・学術集会

2015年9月18日、長崎大学医学部、長崎市

神経幹細胞の新規未分化性維持因子を用いて癌の悪性度・未熟成を解明する。～エレクトロポレーション装置 NEPA21 はこの命題を in vivo, in utero, in vitro で証明するのに極めて有用な装置である。～

新森加納子、平川一憲、早川靖彦

第47回日本臨床分子形態学会総会

2015年9月18日、長崎大学医学部、長崎市

〔図書〕(計 4 件)

Medical Science Digest 2016年8月号 特集：肺がん最新治療と課題

(分担執筆：新森加納子)

北隆館・ニューサイエンス社 2016年8月

(総ページ数6)

BIO Clinica 2016 5月号 エピゲノムの遺伝

(分担執筆：新森加納子)

北隆館・ニューサイエンス社 2016年5月

(総ページ数6)

別冊 BIO Clinica 2016 慢性炎症と疾患

(分担執筆：新森加納子)

北隆館・ニューサイエンス社 2016年

(総ページ数6)

BIO Clinica 2016年7月号 PD-1

(分担執筆：新森加納子)

北隆館・ニューサイエンス社 2016年7月

(総ページ数6)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：癌治療薬剤ならびに治療方法

発明者：新森加納子

権利者：国立大学法人熊本大学

種類：国際特許(PCT)出願

番号：特願 PCT/JP2016/066393

出願年月日：2016年2月6日

国内外の別：国内外

取得状況(計 1 件)

名称：二次元電気泳動による蛋白質の分離方法

発明者：新森加納子 他

権利者：国立大学法人熊本大学

種類：JP

番号：JP2013061253A

取得年月日：2016年04月20日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

2013年8月 熊本日日新聞 第1面、第4面、に研究成果が掲載 タンパク質検出技術確立 熊本大学院 新森助教 熊本日日新聞 第1面、第4面に掲載される。

6. 研究組織

(1)研究代表者

新森加納子 (Niimori, Kanako)

熊本大学・大学院生命科学研究部・助教

研究者番号：30457600

(2)研究分担者

(なし)

研究者番号：

(3)連携研究者

(なし)

研究者番号：

(4)研究協力者

(なし)