

2018 Fiscal Year Annual Research Report

Gastric cancer microenvironment and malignant progression using novel mouse models

Research Project

Project/Area Number

18F17414

Research Institution

Kanazawa University

Host Researcher

大島 正伸 金沢大学, がん進展制御研究所, 教授 (40324610)

Foreign Research Fellow

PARK JUN-WON 金沢大学, がん進展制御研究所, 外国人特別研究員

Project Period (FY)

2018-04-25 – 2020-03-31

Keywords

胃癌モデル / 大腸がんモデル / 転移 / 再発

Outline of Annual Research Achievements

本研究は、外国人特別研究員Jun-Won Park博士との共同研究により、新規胃癌モデル開発により悪性化機構を解明することを計画した。しかし、生殖系列で発現を維持できるCreマウスの開発が遅れたために計画を達成できなかった。一方で、すでに樹立できた新規大腸がん悪性化モデルを用いた悪性化機構の研究を同時に推進し、以下の新しい知見を得る事が出来た。

(1) 大腸がん転移再発誘導の候補因子抽出：4種類の大腸がんドライバー遺伝子、Apc(A)、Kras(K)、Tgfr2(T)、Trp53(P)変異を導入したマウスおよびオルガノイド解析から、AKT変異をコアに持つ腫瘍細胞が高い浸潤能を獲得することから、AKT共通に発現誘導する遺伝子群を対象に、データベース解析を実施した。その結果、大腸がん誘導が見られる遺伝子、および予後との相関のある因子として、16遺伝子を抽出した。

(2) 大腸がん転移再発誘導因子の特定：上記で抽出した16遺伝子について、shRNAにより発現抑制したAKTオルガノイドを作製した。これらのオルガノイドを混合してマウス脾臓に移植し、形成した肝転移巣からDNAを抽出してreal-time PCRによりshRNAの頻度を解析した。その結果、転移頻度が有意に低下した4遺伝子を特定した。これらのshRNA導入オルガノイド単独で移植実験を行い、親株と比較して転移能が低下していることを確認した。

(3) 大腸がん転移再発誘導の分子機構の研究：上記で特定された遺伝子の中に、ATPトランスポーターが含まれたため、ATP受容体のP2X、P2Yに着目し、発現抑制実験を実施した結果、特定のP2X発現抑制により転移効率が顕著に抑制された。

以上の結果により、大腸がん転移再発を誘導する分子経路を明らかにすることが出来た。この研究成果は胃癌悪性化機構の解明にも重要な知見となる。

Research Progress Status

翌年度、交付申請を辞退するため、記入しない。

Strategy for Future Research Activity

翌年度、交付申請を辞退するため、記入しない。

Research Products (5 results)

All 2019 2018 Other

All Int'l Joint Research Presentation Remarks

- [Int'l Joint Research] Seoul National University(韓国) ▼
- [Presentation] 遺伝学的アプローチによる大腸がん悪性化研究の展開 2019 ▼
- [Presentation] Combined driver mutations for malignant progression of intestinal tumorigenesis. 2018 ▼
- [Presentation] Inflammatory microenvironment for malignant progression of colon cancer. 2018 ▼
- [Remarks] 金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍遺伝学研究分野 ▼

URL: <https://kaken.nii.ac.jp/report/KAKENHI-PROJECT-18F17414/18F174142018jisseki/>

Published: 2019-12-27