

グループ紹介

平成23年度 島根大学研究功労賞

研究代表者：中山 健太郎 (医学部・講師)，宮崎 康二 (医学部・教授)

Leader : Kentaro Nakayama (Associate Professor, Faculty of Medicine)
Kohji Miyazaki (Professor, Faculty of Medicine)

概要

私たちは網羅的に遺伝子コピー数が検討できるDigital Karyotypingを用いて、卵巢癌の新規増幅癌遺伝子*NACC1*を発見し、*NAC1*の機能を抑制すると卵巢癌細胞株が死滅することを明らかにしました。*NAC1*の構造解析を基に*NAC1*の機能を阻害する新規リード化合物をin silicoスクリーニングしています。臨床でより実効的な化合物を探索し、基礎研究の成果を難治性卵巢癌の臨床に役立てたいと考えています。

By using digital karyotyping, we have identified a new, discrete amplified region at ch19p13.2 in a high-grade ovarian serous carcinoma. By using fluorescence in situ hybridization, we found that 35 (20%) of 175 high-grade serous carcinomas had an increased DNA copy number at the *NACC1* locus, and those amplified cases were associated with early disease recurrence within 6 months. *NAC1* is a tumor recurrence-associated gene with oncogenic potential, and the interaction between BTB/POZ domains of *NAC1* protein is critical in the formation of discrete *NAC1* nuclear bodies and essential for tumor cell proliferation and survival. Therefore, *NAC1*-targeted therapy may benefit ovarian cancer patients with *NAC1* expression.

特色研究成果今後の展望

卵巢癌は婦人科悪性腫瘍の死因の第一位であり、発生頻度は30年間で約3倍に増加しています。卵巢癌は早期診断が難しく、約60%は進行期Ⅲ、Ⅳ期で発見されます。サイレントキラーと呼ばれ国民に脅威をあたえている難治性卵巢癌の治療成績を向上させるためには、卵巢癌の分子生物学的特徴を明らかにし、その分子生物学的特徴にターゲットを絞った創薬が必要です。私たちはDigital Karyotypingを用いて、卵巢癌の新規増幅癌遺伝子*NACC1*を発見し(図1)、*NAC1*の機能を抑制すると卵巢癌細胞株が死滅することを明らかにしました。近年、卵巢癌は境界悪性腫瘍を経てゆっくりと発癌するType Iと卵巢表層上皮や卵管上皮から急速に癌化してくるType IIとに分類されると考えられています。この発癌モデルでは*NACC1*の遺伝子増幅はType II 卵巢癌の発癌後期に生じる変化と推定されます(図2)。*NAC1*タンパク質は進行卵巢癌の約40%で過剰発現しており、そうした過剰発現が見られる卵巢癌患者の無増悪生存期間、全生存期間はいずれも有意に短縮していました。また、正常卵巢上皮等の正常組織では*NAC1*は、ほとんど発現していません。卵巢癌のみならず、子宮頸癌、膵臓癌、大腸癌、乳癌等の各種癌でも*NAC1*の過剰発現が確認されています。*NAC1*はN末領域のBTBドメインでホモダイマーを形成し転写因子として卵巢癌の発癌、進展に関与していると考えられています。私たちは*NAC1*のBTB結合に重要な領域を既に同定しました。現在、*NAC1*の構造解析を基に*NAC1*の機能を阻害する新規リード化合物をin silicoスクリーニングしています(図3)。また、*NAC1*発癌モデルマウスを樹立し、動物個体レベルにおける化合物の評価方法を確立したいと考えています。臨床でより実効的な化合物を探索し、基礎研究の成果を難治性卵巢癌の臨床に役立てたいと思います。

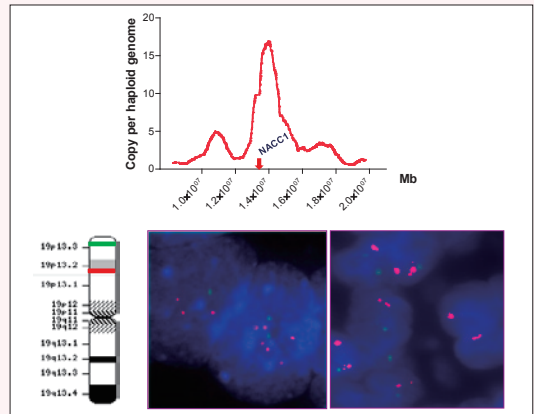


図1 Digital Karyotypingで染色体19p13.2に遺伝子増幅のピークを認めた(上図)
FISHで染色体19p13.2の遺伝子増幅を確認した(下図)

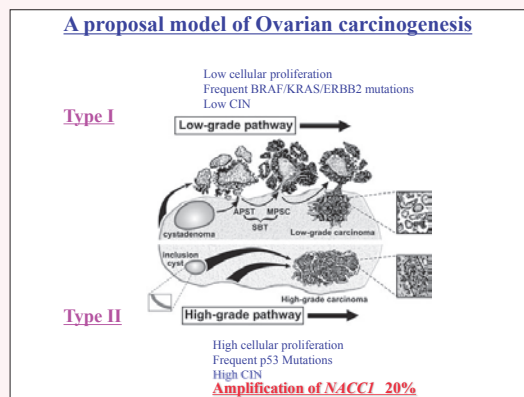


図2 卵巢癌の発癌モデルと*NACC1*遺伝子増幅の位置づけ

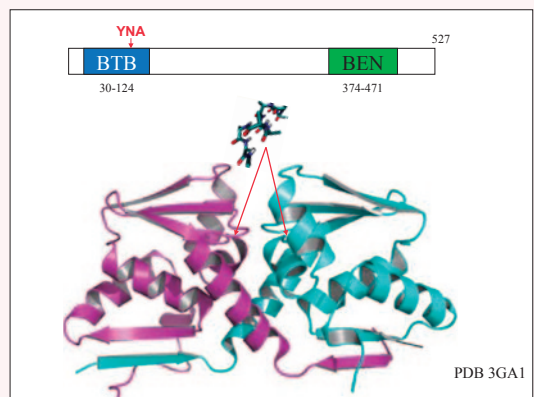


図3 *NAC1*のホモダイマー形成部位を標的とした低分子化合物のin silico screening