

Activation of WD repeat and high-mobility group box DNA binding protein 1 in pulmonary and esophageal carcinogenesis (研究論文の紹介)

著者	醍醐 弥太郎
発行年	2010-01
その他の言語のタイトル	AKT1シグナルにおいて肺癌・食道癌の発生と悪性化に関わる新規診断・治療標的分子を同定 AKT1 シグナル ニ オイテ ハイガン ショクドウガン ノ ハッセイト アクセイカ ニ カカワル シンキ シンダン チリョウ ヒョウテキ ブンシ ヲ ドウテイ
URL	http://hdl.handle.net/10422/970

最新研究論文の紹介

2010年11月8日 更新

Sato N, Koinuma J, Fujita M, Hosokawa M, Ito T, Tsuchiya E, Kondo S, Nakamura Y, **Daigo Y***

Activation of WD repeat and high-mobility group box DNA binding protein 1 in pulmonary and esophageal carcinogenesis.**

Clin Cancer Res. 2010;16:226-39. PMID: 20028748

AKT1シグナルにおいて肺癌・食道癌の発生と悪性化に関わる新規診断・治療標的分子を同定

Sato N, Koinuma J, Ito T, Tsuchiya E, Kondo S, Nakamura Y, **Daigo Y***

Activation of an oncogenic TBC1D7 (TBC1 domain family, member 7) protein in pulmonary carcinogenesis.

Genes Chromosomes Cancer. 2010;49:353-67 PMID: 20095038

TSC1シグナルにおいて肺癌の発生と悪性化に関わる新規診断・治療標的分子を同定

(*Corresponding author, **米国癌学会(AACR) 99th Annual Meeting, Scholar-In-Training Awards受賞研究)

【要旨】

肺癌・食道癌における2つのoncoproteinが織りなす新しいシグナル伝達経路を解明。その治療標的としての可能性と予後予測バイオマーカーとしての有用性を示した。

120症例のヒト肺癌、食道癌組織検体と27,648遺伝子を網羅するcDNAマイクロアレイを用いたゲノムワイドな遺伝子発現情報解析を行い、癌組織で高レベルに発現し、正常臓器では精巣以外に発現を認めない癌精巣抗原(cancer-testis antigen)であり、癌細胞の増殖・生存に関わるoncoproteinであるWDHD1 (WD repeat and high-mobility group box DNA binding protein 1)およびTBC1D7 (TBC1 domain family, member 7)を同定した。独自に開発した肺癌260例、食道癌280例からなる組織マイクロアレイによる解析では、WDHD1もしくはTBC1D7陽性症例は陰性症例に比べて有意に根治的外科手術後の予後が不良であった。またそれぞれの発現を特異的に阻害するsiRNAを癌細胞株に導入すると細胞増殖が著明に抑制された。TBC1D7タンパクの癌細胞内での安定性は、免疫沈降法で同定したTBC1D7に結合するタンパクであるTSC1 (Tuberous sclerosis complex)との相互作用により維持されており、このタンパク間結合を阻害する細胞膜透過性ペプチドの担癌マウスへの投与実験では、癌細胞の増殖抑制が確認された。一方、WDHD1タンパクはAKT1 (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1)キナーゼによりリン酸化を受けて安定化していることが明らかとなった。

今回の知見は、癌の診断治療標的として同定したoncoproteinが、癌細胞内で活性化した状態で多彩な癌化シグナルカスケードの一翼を担うことを明らかにしており、癌の分子病態に基づいた治療戦略の開発研究に寄与することが期待される。

文責 総合がん治療学講座・腫瘍内科 醍醐 弥太郎

▶ PageTop