

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 10 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21592040

研究課題名（和文）

腎細胞癌において G タンパク共役受容体 GPR91 が果たす腫瘍生物学的意義について

研究課題名（英文）

Bio-medical function of GPR91 in renal and urinary tumors

研究代表者

川上 享弘 (KAWAKAMI TAKAHIRO)

滋賀医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：90346023

## 研究成果の概要（和文）：

孤発性腎細胞癌の癌部/非癌部およびPKD/ACKDの嚢胞部と腎細胞癌部でのGPR91、GPR99発現の検討を進めたが、発現に差はみられなかった。

腎細胞癌から広く泌尿器科腫瘍全般に渡り解析を広げ進めた結果、ヒト精巣腫瘍ではDNA repetitive elementsのメチル化の状態が通常のガンや精巣組織と異なる特徴を見だし、このエピジェネティクスの異常が精巣腫瘍の発癌に関わることを示唆することができた。このエピジェネティクス異常は、ヒト精巣腫瘍診断の一助になることを証明した。

一方で、ヒト精巣腫瘍、胎児性癌では SOX2 の発現抑制、RNAi による遺伝子治療が新規の治療法として期待できることが明らかとなった。

## 研究成果の概要（英文）：

We have analyzed various epigenetic profiles in renal and urinary tumors, and identified that the underlying mechanisms to undergo or maintain demethylation of DNA repetitive sequences (LINE1 and Alu repeats) differ between testicular germ cell tumors (TGCTs) and cancer cells of somatic tissue origin. These methylation patterns most likely reflect the origin of TGCTs. Further elucidation of the mechanisms behind the maintenance of DNA hypomethylation in TGCTs is necessary in order to clarify the basic biology of this unique neoplasm.

Otherwise, we have established the potential of SOX2 silencing therapy for embryonal carcinomas, although further improvements are needed in SOX2-siRNA delivery to the tumor.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：生物系・医歯薬学

科研費の分科・細目：7307・1 外科系臨床医学・泌尿器科学・腫瘍学

キーワード：腎細胞癌、精巣腫瘍、エピジェネティクス、胎児性癌、遺伝子治療

### 1. 研究開始当初の背景

嚢胞性腎疾患患者に腎細胞癌が効率的に発症することやコハク酸と $\alpha$ -ケトグルタル酸をラットに投与するとGタンパク質共役受容体 (GPCR: G protein-coupled receptor) を介してレニン-アンジオテンシン系を活性化することで腎血管性高血圧を来するという報告から、嚢胞性腎疾患における腎性高血圧および発癌をきたすメカニズムにGPCRであるGPR91、GPR99が癌遺伝子的に機能していると考えていた。

### 2. 研究の目的

腎細胞癌の発癌をきたすメカニズムに GPCR である GPR91、GPR99 が癌遺伝的に機能していることを明らかにしようとした。

### 3. 研究の方法

孤発性腎細胞癌の癌部/非癌部およびPKD/ACKDの嚢胞部と腎細胞癌部でのGPR91、GPR99発現を、定量RT-PCR法、免疫組織化学的評価法にて検討を進めたが、発現に有意な差はみられなかった。

そこで、腎細胞癌から広く泌尿器科腫瘍全般に渡り、特にこれら腫瘍のepigenetic profileの解析を進めた。

### 4. 研究成果

孤発性腎細胞癌の癌部/非癌部およびPKD/ACKDの嚢胞部と腎細胞癌部でのGPR91、GPR99発現の検討を進めたが、発現に差はみられなかった。

腎細胞癌から泌尿器科腫瘍全般に渡り研究対象を拡大し、特にこれら腫瘍のepigenetic profileを特徴づける因子の検討を中心に、解析を更に進めた結果、以下の成果を得ることができた。

- ① 精巣腫瘍特異的発現を示すDMNT3Lの生物学的機能、臨床学的意義を明らかにすることができた。
- ② ヒト精巣腫瘍ではDNA repetitive elementsのメチル化の状態が通常のガンや精巣組織と異なる特徴を見だし、このエピジェネティクスの異常が精巣腫瘍の発癌に関わることを示唆することができた。
- ③ ヒト精巣腫瘍、胎児性癌ではSOX2の発現抑制、RNAiによる遺伝子治療が新規の治療法として期待できることを証明した。

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 3 件)

1. Ushida H, Chano T, Minami K, Kita H, Kawakami T, Okabe H, Okada Y, Okamoto K. Potential of SOX2 Inhibition for Embryonal Carcinoma. J Urol 2012. 187: 1876-1881. (査読有)  
DOI: 10.1016/j.juro.2011.12.058
2. Ushida H, Kawakami T, Minami K, Chano T, Okabe H, Okada Y, Okamoto K. Methylation profile of DNA repetitive elements in human testicular germ cell tumor. Mol Carcinog 2011. Epub ahead of print 2011/Aug/1. (査読有)  
DOI: 10.1002/mc.20831
3. Minami K, Chano T, Kawakami T, Ushida H, Kushima R, Okabe H, Okada Y, Okamoto K. DNMT3L is a novel marker and is essential for the growth of human embryonal carcinoma. Clin Cancer Res 2010. 16:2751-2759. (査読有)  
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-3338

[学会発表] (計 3 件)

1. Minami K, Chano T, Kawakami T, Ushida H, Kushima R, Okabe H, Okada Y, Okamoto K. DNMT3L is a novel marker for human embryonal carcinoma of the testis. 平成 21 年度 日本癌学会総会 2009/10/1-3 パシフィコ横浜 (横浜)
2. Minami K, Chano T, Kawakami T, Ushida H, Kushima R, Okabe H, Okada Y, Okamoto K. DNMT3L is a novel marker for human embryonal carcinoma of the testis. 平成 21 年度 分子生物学学会総会 2009/12/9-12 パシフィコ横浜 (横浜)
3. Minami K, Chano T, Kawakami T, Ushida H, Kushima R, Okabe H, Okada Y, Okamoto K. DNMT3L is a novel marker and is essential for the growth of human embryonal carcinoma. 平成 22 年度 日本癌学会総会 (招待講演) 2010/9/22-24 大阪国際会議場 (大阪)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川上 享弘 (KAWAKAMI TAKAHIRO)  
滋賀医科大学・医学部・非常勤講師  
研究者番号：90346023

(2) 研究分担者

( )  
研究者番号：

(3) 連携研究者

茶野 徳宏 (チャノ トクヒロ)  
滋賀医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：40346028