

課題番号: **LS094**
助成額: 147 百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日
～平成 26 年 3 月 31 日

癌の再発・転移に関するnon-coding RNAの同定とその機序解明

三森 功士 九州大学病院 教授
Koshi Mimori



専門分野
消化器外科

キーワード
外科学一般 / heterogeneity /
癌進化のシミュレーション

WEB ページ
<http://www.beppu.hosp.kyushu-u.ac.jp/geka/index.html>

研究背景

固形癌では根治術後にも拘わらず転移・再発をきたす難治癌症例をしばしば経験する。転移・再発特異的予測マーカーの同定あるいは治療(予防)法の確立は難治性克服の端緒となる。近年、原発巣を細かく分割した上で原発巣から転移巣への進化を明らかにする報告が相次いでいる(肝癌、腎癌)。

研究目的

われわれは、大腸発癌過程において重要な癌関連多型領域よりnon-coding RNAを同定し、機能解析を併施した。今回、さらに大腸癌原発巣におけるゲノムレベル・エピゲノムレベルにおける原発巣から転移巣にいたる「進化」の過程を明らかにして、non-coding RNA 含む転移に関与するドライバー変異候補を同定する。

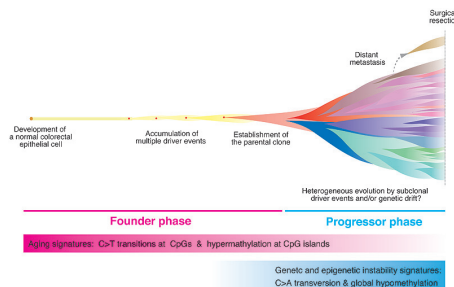
実績

代表論文: メイン論文は2報、鋭意執筆中。2013年から2014年にかけて35編の報告を行っている。これまでのところ代表的論文は、Cancer Res., 73(7), 2059-69, (2013), Genome Res., 23(9), 1446-61, (2013), Br J Cancer., 109(2), 307-11, (2013), Cell Res., 23(10), 1157-8, (2013), Clin Cancer Res., 19(23), 6438-49, (2013), Mol Cancer Ther., 13(4), 976-85, (2014) など
受賞: 2014年度消化器癌発生学会 学会賞 (2014年)
新聞: 大分合同新聞「大腸がんの再発・転移を予測〜新マーカー発見 三森功士教授」(2013年2月16日)
TV: テレビ大分(TOS スーパーニュース)「大腸がんについて 三森功士教授」(2013年3月14日)

研究成果

大腸癌の原発巣から転移巣へ進化解明

multiregional analysisにおいて、exome、SNP アレイ (コピー数解析)、メチル化DNAアレイ、発現遺伝子アレイを実施したところ、転移を決定するドライバー変異は存在しないということを明らかにした。進化の過程は、founder変異の段階に比べ、sharedまたはunique変異においてはneutralな変異(driverでもpassengerでもない)が存在し、全体的に多様性はfractalな進化を呈していることを明らかにした。



代表3症例のエキソーム、コピー数、発現遺伝子の統合データ

2013年の
応用展開

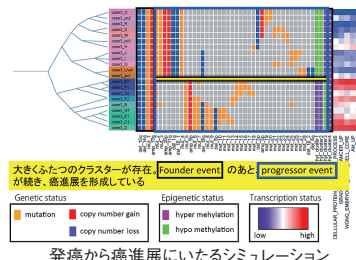
Heterogeneityの高い癌症例のほうが進化進展した悪性度の高い病変が多いことが知られている。癌ゲノムレベルの多様性を客観的に数値化し、個々の症例の悪性度を客観

大腸がんにおける既知の重要な遺伝子変異のhistory

APC、KRAS、FBXW7、SOX9は多症例で Founder 変異に存在。PIK3CAはProgresserに存在し発癌よりも進展に強く寄与していることが推察された。

進化のシミュレーション

大腸癌一腫瘍内のheterogeneityを生み出す機構を解明するために、腫瘍が成長する様子をシミュレーションにより再現した。その結果、Cancer Stem Cellの存在がなければ多様性が存在しないことを明らかにした。



発癌から癌進展にいたるシミュレーション

的に評価することにより、様々な治療に対する感受性・治療抵抗性の診断マーカーとして用いる。