

平成20年度 北陸銀行若手研究者助成金 研究終了報告書

部局等名 医薬保健研究域医学系

氏名	所属・職名		助成金額
佐藤 保則	医薬保健研究域医学系・講師		900,000円
研究課題名	胆管癌の浸潤・転移機構に関する病理学的研究		
研究の概要	<p>〔研究開始当初の背景, 研究の目的, 研究の方法等について記入〕</p> <p>本研究は, 予後不良の難治性消化器癌の一つである胆管癌を対象疾患とし, 胆管癌の浸潤・転移機構の解明を目的とした。特に近年, 癌の浸潤・転移機構の一つとして注目されている上皮・間葉変換機構 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) の観点からの検討を行った。具体的には, 培養胆管癌細胞 (CCKS-1, TFK-1) を用いた in vitro での検討, および胆管癌症例の外科的切除材料を用いた in vivo での病理学的検討を行った。</p>		
研究の成果	<p>培養胆管癌細胞 (CCKS-1, TFK-1) に EMT の誘導分子である TGF-β1 を作用させると, 上皮系マーカー (E-cadherin, CK19) の発現が低下, 間葉系マーカー (S100A4, vimentin) の発現が誘導され, EMT 関連の転写因子である Snail も癌細胞の核においてその発現が誘導された。さらに, 細胞浸潤能は TGF-β1 の作用により有意に亢進した。これらの変化は, 可溶性 TGF-β type II レセプターを用いた TGF-β1 のシグナル伝達ブロックにより抑制されたが, TGF-β1 の Smad 経路の阻害効果を有する BMP-7 では抑制されなかった。また, ノードマウスの腹腔内に CCKS-1 を移植した xenograft モデルでは, リコンビナント TGF-β1 を腹腔内に投与するとより高度の腹膜播種を生じた。胆管癌の外科的切除材料を用いた免疫染色による検討では, 癌細胞が Snail の発現を示す症例は CK19 の発現が低下, vimentin の発現が亢進していた。さらに, 免疫染色で Snail が陽性を示す胆管癌症例は陰性症例より有意に予後不良であった。</p> <p>以上の結果から, 胆管癌の浸潤・転移には TGF-β1 と Snail を介した癌細胞の EMT が深く関与していることが示され, 胆管癌において TGF-β1 のシグナリングをブロックすることが, 癌の進展を抑制する可能性があることが示唆された。</p>		
研究成果発表状況	<p>〔雑誌論文, 学会発表, 図書, 新聞掲載, 研究に関連して作成した Web ページ, 産業財産権 (特許権等) の出願・取得状況について記入〕</p> <p>雑誌論文 Sato Y et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by transforming growth factor-β 1/Snail activation aggravates invasive growth of cholangiocarcinoma. Am J Pathol (in press)</p>		
経費の執行状況	区分	執行額 (円)	備考
	消耗品費	900,000	研究用試薬, 細胞培養関連試薬

※海外共同研究は, 研究の概要欄に国名, 機関名を記入すること。