

課題番号 69

泌尿器癌における MYOF の役割解明と新規治療戦略の確立

[1] 組織

代表者：嶋田 修一
 (東北大学大学院医学系研究科)
 対応者：安井 明
 菅野 新一郎
 (東北大学加齢医学研究所)
 分担者：
 勝又 有記
 (東北大学大学院医学系研究科)

研究費：物件費 13 万円

[2] 研究経過

本研究の目的はでは前立腺癌における MYOF の発現とその役割を、臨床情報との関連性の検討および分子生物学的アプローチによる細胞株を用いた検討から明らかにすることである。

- ①MYOF が前立腺癌の臨床的バイオマーカーとなり得るか手術標本の未染スライドを用いて検討した。
- ②複数の前立腺癌細胞株および正常前立腺癌細胞株におけるそれぞれの MYOF の発現量を確認した。
- ③siRNA を用いて MYOF を過剰発現している細胞株の MYOF ノックダウン細胞を作成し、ノックダウン細胞とコントロールの過剰発現細胞における増殖・遊走・浸潤能をアッセイ実験にて比較・評価した。
- ④MYOF のリコンビナントタンパクを用いて前立腺癌細胞と反応させ、抽出されたタンパクの分析を行い、相互作用タンパクの候補を同定した。その中から可能性の高いと考えられるタンパクを選定し、抗体を用いて MYOF と反応することを、免疫沈降法と蛍光染色法を用いて確認した。また蛍光タグを用いて MYOF の各ドメインの細胞内分布を調べる実験を行った。

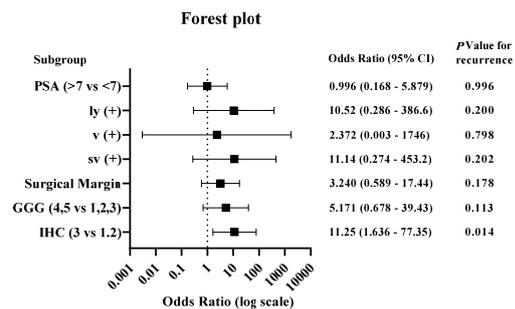
以下、研究活動状況の概要を記す。

本研究に関する東北大学内での倫理委員会の承認は既に得た。本研究は東北大学泌尿器科教室および東北大学加齢学研究所で主に行っている。月に 1 回のミーティングを行い、研究成果と方針についてディスカッションしている。

[3] 成果

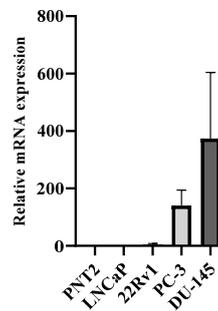
(3-1) 研究成果

①MYOF の発現は術後の PSA 再発に関連していることが示された。

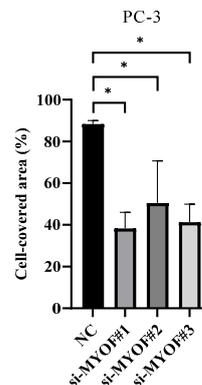


②PC-3、DU-145 細胞株で有意に MYOF の過剰発現を認めた。

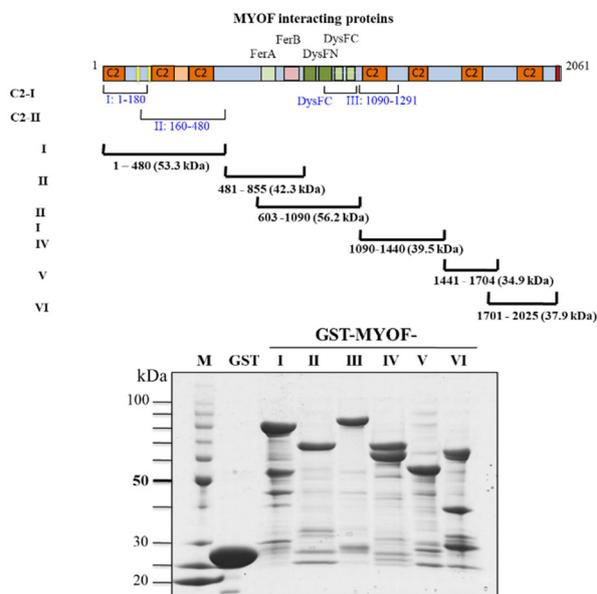
Relative mRNA expression in five cell lines



③In vitro において前立腺癌細胞は MYOF の発現が低下すると、遊走・浸潤能が低下することが示された。



④LC-MS/MS 解析した結果複数の候補タンパクが抽出された。その中で、エンドソーム関連タンパクであり、MYOF と関連している可能性が期待される蛋白 A に注目した。免疫沈降実験及び蛍光免疫染色により相互作用を示していることが初めて証明した。



MYOF は他の報告されている癌腫と同様に前立腺癌においても過剰発現を来し、発現量が多いほど癌の活動性が増加し、浸潤・転移能が促進されることがわかった。MYOF は膜貫通タンパクとして様々な働きが示されているが、今回エンドソーム関連の蛋白 A、リソソーム膜タンパクである蛋白 B との相互作用が明らかとなり、インテグリンとの関連も示唆され、その浸潤・転移能の亢進に関わる働きの一部の機序を解明しうる結果が得られた。

(3-2) 波及効果と発展性など

MYOF の機能解析において、相互作用蛋白同定技術による研究サポートを得ることで、MYOF が前立腺癌の悪性化に関わる経路の発見、腫瘍マーカーや新規薬剤への臨床応用ができることを期待する。腫瘍マーカーとしての活用や薬剤ターゲットの可能性が示唆されるデータが得られているため、特許取得の準備を行っている。

[4] 成果資料
現時点ではなし