

○令和元年度奨励研究

がんの浸潤・転移に関わるタンパク質とサーカディアンリズム関わるタンパク質との相互関連に関する基礎的研究

放射線技術科学科 助教 藤井義大

1. 研究目的

近年、がん治療の進歩は目覚ましいものがあり、その治療成績は飛躍的に向上してきた。しかし、さらにがんの治療成績を向上させるために必要なことは、がんによる浸潤・転移を抑制または治療することである。

これまでに、がんの浸潤・転移を治療するための研究は多くなされてきたが、サーカディアンリズムとの関係性からの切り口での研究はなされていない。

放射線感受性、特にDNA修復に関わるタンパク質 (①) とがんの浸潤・転移に関わるタンパク質 (②) とサーカディアンリズムに関わるタンパク質 (③) との相互関係を調べることを目的とする。

本研究では、①、②、③それぞれに関わる特に重要なタンパク質を選抜し、それらの相互関係の有無を明らかにする。

本研究では、その基礎的知見（足がかり）を得ることを目的とする。

2. 研究方法

いくつかの細胞種（ヒト正常細胞、がん細胞）において以下の実験を行う。

1. これらのタンパク質の発現とその量をウエスタンブロッティング法により確認する。
2. 発現が認められたタンパク質に関しては、その局在を免疫蛍光染色法で確認する。
3. 共局在が認められたタンパク質に関しては、その確証を得るために免疫沈降法で相互作用を確認する。

※ 3 に関しては 1, 2 を行って資金と時間に余裕がある場合に行う予定である。

3. 研究結果

放射線感受性、特にDNA修復に関わるタンパク質 (①)

Rad51、RPA、BRCA1, 2、 γ H2AX

がんの浸潤・転移に関わるタンパク質 (②)

MMP、E・N-cadherin

サーカディアンリズムに関わるタンパク質 (③)

BMAL 1、Per2、CLOCK、Cry1, 2

調査の結果、上記のタンパク質同士の関連に可能性があると考えられる。

これらに必要な細胞と抗体を揃えることが出来たが、タンパク質の発現とその相互関係を調べるところまでに至らなかった。

4. 考察(結論)

転移と時間遺伝子との関連に関する報告は少しずつ見られるようになってきた。

また、紫外線のダメージと時計遺伝子に関する報告も見られるため、今後これら転移、放射線損傷、クロノセラピーの関係性を研究する価値は非常に高いと考えられる。

用意、購入した細胞抗体を用い、タンパク質の発現の有無と相互関係を調べる。

相互関係が確認されたタンパク質に関しては、その詳細な機序と役割を調べ、がんの浸潤・転移とクロノセラピーを含む放射線治療との関係性を明らかにしていきたい。

5. 成果の発表(学会・論文等, 予定を含む)

今後、研究を進めてまとめて、学会への発表と論文投稿を行う予定である。

6. 参考文献

- 1) Circadian protein BMAL1 promotes breast cancer cell invasion and metastasis by up-regulating matrix metalloproteinase9 expression.

Wang J, Li S, Li X, Li B, Li Y, Xia K, Yang Y, Aman S, Wang M, Wu H.

Cancer Cell Int. 2019 Jul 16;19:182. doi: 10.1186/s12935-019-0902-2. eCollection 2019.

- 2) Circadian clock gene Per2 downregulation in non-small cell lung cancer is associated with tumour progression and metastasis.

Xiang R, Cui Y, Wang Y, Xie T, Yang X, Wang Z, Li J, Li Q.

Oncol Rep. 2018 Nov;40(5):3040-3048. doi: 10.3892/or.2018.6704. Epub 2018 Sep 13.

- 3) It's About Time: Advances in Understanding the Circadian Regulation of DNA Damage and Repair in Carcinogenesis and Cancer Treatment Outcomes.

Ashok Kumar PV, Dakup PP, Sarkar S, Modasia JB, Motzner MS, Gaddameedhi S.

Yale J Biol Med. 2019 Jun 27;92(2):305-316. eCollection 2019 Jun. Review.

- 4) Trichosanthes kirilowii extract enhances repair of UVB radiation-induced DNA damage by regulating BMAL1 and miR-142-3p in human keratinocytes.

Joo JH, Hong IK, Kim NK, Choi E.

Mol Med Rep. 2018 Jan;17(1):877-883. doi: 10.3892/mmr.2017.7932. Epub 2017 Oct 31.

- 5) Impact of the Circadian Clock on UV-Induced DNA Damage Response and Photocarcinogenesis.

Dakup P, Gaddameedhi S.

Photochem Photobiol. 2017 Jan;93(1):296-303. doi: 10.1111/php.12662. Epub 2016 Dec 18. Review.