

タイトル	ヒト肝癌由来TCF-4 isoformにはWnt5a/b発現の分子スイッチが内在する
名前・役職	古賀 浩徳
講座・部門	内科学講座・消化器内科部門
研究領域	癌・腫瘍
重点研究分野への該当	メカニズム解明
キーワード	癌幹細胞・Wntシグナル伝達系・上皮間葉移行(EMT)
対象疾患	肝臓癌
研究概要 (背景・目的・特徴)	<p>(研究背景)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・癌幹細胞で活性化しているWnt pathwayの中樞転写因子であるT-cell factor(TCF)-4に着目し、14種のTCF-4 isoformをクローニング済み。</li> <li>・TCF-4の「SxxSS」モチーフがTCF-4転写活性を鋭く制御しており、モチーフ先頭のセリン残基が転写機構に重要な役割をしていることがわかってきた。</li> <li>・これまでの結果から、「TCF-4の「SxxSS」モチーフは、ヒト肝癌細胞の“癌幹細胞様形質”を制御している」との仮説を立てた。</li> <li>・また、「TCF-4 isoformは「SxxSS」依存性にEMT誘導を制御している」という結果を得た。</li> </ul> <p>(目的)</p> <p>TCF-4の「SxxSS」モチーフによるWnt5a/b発現調節機構、そして癌におけるTCF-4 isoformとEMTとの関連について機能解析を行い、モチーフのセリン残基をリン酸化する酵素が癌治療における標的分子になりうるかを検討すること。</p>
期待される効果	新規治療薬
概略図	<p>&lt;本研究&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① TCF-4変異体をもたらすWnt5a/b発現とEMT誘導のメカニズム解明</li> <li>② 「SxxSS」を有するTCF-4 isoformの肝癌組織における発現局在の解析</li> <li>③ 「SxxSS」のリン酸化を司る酵素の同定と分子標的治療候補の検討</li> </ol> <p>仮説: 「TCF-4の「SxxSS」モチーフは、ヒト肝癌細胞の“癌幹細胞様形質”を制御している」 「TCF-4 isoformは「SxxSS」依存性にEMT誘導を制御している」</p> <p>TCF-4の「SxxSS」</p> <p>肝癌幹細胞様細胞におけるWntシグナル擾乱機構の解明 新規治療薬の開発</p>
関連特許	無
共同研究先	無
技術段階	研究段階      実用化段階
関連する論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Upregulation of T-cell factor-4 isoform-responsive target genes in hepatocellular carcinoma. Liver Int. 2013 Aug;33(7):1100-12.</li> <li>・The SxxSS motif of T-cell factor-4 isoforms modulates Wnt/<math>\beta</math>-catenin signal activation in hepatocellular carcinoma cells. Cancer Lett. 2013 Aug 19;336(2):359-69.</li> <li>・Loss of the SxxSS motif in a human T-cell factor-4 isoform confers hypoxia resistance to liver cancer: an oncogenic switch in Wnt signaling. PLoS One. 2012;7(6):e39981.</li> <li>・Identification of T-cell factor-4 isoforms that contribute to the malignant phenotype of hepatocellular carcinoma cells. Exp Cell Res. 2011 Apr 15;317(7):920-31.</li> <li>・Noncanonical Wnt11 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and migration. Mol Cancer Res. 2010 Feb;8(2):254-65.</li> </ul>