

(様式第3号)

平成18年度調査研究中間報告書

調査研究課題	コレステロール代謝からみた肝発癌及び肝癌増殖の制御に関する基礎研究
計画期間	平成17年度～19年度 3年間
調査研究計画	本県にはC型肝炎ウイルス感染者が10万人近く存在すると推定され、放置すれば今後30年以内にその多くが肝癌を発症して死に至るものと考えられる。肝炎から肝硬変、そして肝癌へという一連のステップの様々な段階で進行を食い止める努力が行われているが、本研究ではその最終ステップである発癌の予防、および発癌した癌細胞を悪性度の高いものから低いものへ分化誘導することを目指して基礎的検討を行う。
進捗状況	<ol style="list-style-type: none">1. 肝癌を移植したラットを用いて、癌組織と正常肝臓組織で脂質組成、脂質代謝関連遺伝子および蛋白の発現を比較した。2. 低分化型の肝癌細胞においては、コレステロール合成の亢進と共に分解(胆汁酸合成)の抑制によって、細胞膜の構成成分であるコレステロールの供給が行われ、高い増殖能が維持されていることがわかった。3. 上記のメカニズムを説明する仮説が立てられた。4. この仮説を実証するための実験系を確立した。
これまでの成果の概要	<ol style="list-style-type: none">1. ラットの低分化型肝癌において、コレステロール合成系の亢進と分解系(胆汁酸合成系)の抑制が、協調的に行われていることを明らかにし、それらを同時に引き起こす責任遺伝子の候補を明らかにした(Hepatology 2006 in press)。2. コレステロール・胆汁酸合成系の活性化度を評価するための、LC/MS/MSを用いた新たな方法を開発した(論文投稿中)。
今後の計画・課題対応方法	<ol style="list-style-type: none">1. 様々な分化度の肝癌細胞を用いて、候補として得られた責任遺伝子の発現を比較する。2. 培養肝癌細胞に上記責任遺伝子の発現を抑制するsiRNAを導入し、コレステロールの合成低下と胆汁酸合成の促進が起こり、実際に癌細胞の分化が進行(悪性度が低下)することを証明する。3. 上記責任遺伝子の働きを特異的に阻害する化合物の探索、肝癌以外の他の癌への応用のため、平成19年度以降も引き続いて研究を行う。