

(様式第3号)

平成17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～18年度 2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亡す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	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の比較を行った。 2. マイクロアレイおよびリアルタイムPCRにて、脂質代謝関連遺伝子の発現解析を行った。 3. 以上により、肝癌組織と正常肝臓組織における脂質代謝制御の違いを明らかにした。
これまでの成果の概要	ラット肝癌では、コレステロールおよびその生体内活性型である酸化コレステロールの濃度が、正常肝に比べて増加していた。それにもかかわらずコレステロール合成系酵素群は亢進し、分解(胆汁酸合成)系酵素群は低下しているという、フィードバック制御の異常が認められた。コレステロール合成系に関するフィードバック制御の異常は、転写因子SREBP2の発現亢進によるものと考えられた(以上第106回米国消化器病学会および第41回日本肝臓学会で報告した)。
今後の計画・課題対応方法	1. 遺伝子制御領域解析ソフトを用いて、SREBP2の発現亢進および胆汁酸合成系酵素群の発現低下を起こす転写因子をスクリーニングする。 2. 培養肝癌細胞に上記転写因子の発現を抑制するsiRNAを導入し、コレステロール合成低下または胆汁酸合成亢進が起こり、実際に癌細胞の分化が促進(悪性度が低下)することを証明する。 3. 他の癌細胞への応用を行う。