

整理番号	12大-13
------	--------

育成試験の名称	PP2A/TIB23 を標的とした DNA 診断法の開発	
実施機関及び担当者	大阪大学 微生物病研究所 分子遺伝研究分野 教授 野島 博	
育成試験の目的	<p>マウス・メラノーマには低転移型 (B16-F10) と高転移型 (B16-BL6) 亜株が存在する。我々は独自の開発に成功してきた高品質な差分 cDNA ライブラリー作製法とその効率的な解析法である重差分法を駆使して F10 に比べて BL6 で転写誘導されている一群の遺伝子を全て包括的に単離し、転移・浸潤能の個体レベルでのアッセイを行うことで機能を同定してきた。その過程で脱リン酸化酵素 PP2A・B56gamma が血行性転移ではなく、リンパ行性転移に重要な役割を果たしていることを証明した。その後、PP2A がパキシリンのセリン残基のリン酸化調節に関与していることを見つけ、パキシリン・セリン残基の恒常的かつ過剰なリン酸化状態が、癌細胞が組織内を浸潤するために必要な細胞形態の変化を惹起していることを示した。一方、TIB23 と名づけた新規遺伝子が癌の悪性を反映して癌細胞特異的に免疫染色されることも見いだした。本研究計画の目的はこの実験系に基づいて PP2A や TIB23 を標的とし、それらの変異を検索できる癌悪性度の DNA 診断法を開発することであり、その第一歩として PP2A や TIB23 の癌の悪性化との関わりをより詳細に解析することを目標とする。</p>	
試験方法		
試験項目	内 容	
PP2A と癌悪性度の関係の分子レベルでの検討	PP2A の異常が癌の悪性度とどのような関連をもつのかを分子細胞生物学的手法により検討する。とくに、最近見出したゴルジ体の制御蛋白質である GM130 を標的とした脱リン酸化との関係、および紡錘体形成チェックポイント制御との関係を詳細に検討する。	
TIB23 と癌悪性度の関係の分子レベルでの検討	TIB23 の異常が癌の悪性度とどのような関連をもつのかを分子細胞生物学的手法により検討する。とくに、最近作製に成功した高品質な抗 TIB23 ポリクローナル抗体を癌患者の試料を用いた大規模な免疫染色実験を行い、これが癌の悪性度検索できる診断マーカーとしての有用性を検討する。	
予算額	200万円	
試験結果	<p>我々は欠損型 PP2A がパキシリンの脱リン酸化を制御することで細胞形態の変化を起こして BL6 の高転移性の原因となっていることをより詳細に証明してきた。また抗 TIB23 抗体を用いて TIB23 が癌の悪性を反映して高い確率で癌細胞特異的に免疫染色することを多くの消化器系癌あるいは肺癌の試料を用いて証明してきた。一方、欠損型 PP2A が細胞のゴルジ体の制御異常を起こしていることも見つけた。ゴルジ体は間期では核膜の周辺で層状構造を形成しているが、分裂する直前 (G2/M 期) に断片化する必要がある。このとき、ゴルジ体の重要な制御蛋白質である GM130 のリン酸化が必須である。我々は PP2A が GM130 を標的とした脱リン酸化酵素であることを最近見出した。このことは高転移型メラノーマ (BL6) で大量発現している変異型 PP2A がゴルジ体の制御を通して癌細胞の悪性を惹起している可能性を示唆する。</p>	
現在の状況及び今後の展開方策	<p>癌の診断法や治療薬の開発をいろいろの角度からアプローチしているほかに、他の技術も組み合わせて各種実用化事業へ応募し、その助成を受けながら実用化を進めている。</p>	