

理学専攻
生物・環境化学分野

生命情報学研究室

Division of Cancer Biology & Bioinformatics

教授

Professor

辻内俊文

Toshifumi Tsujiuchi

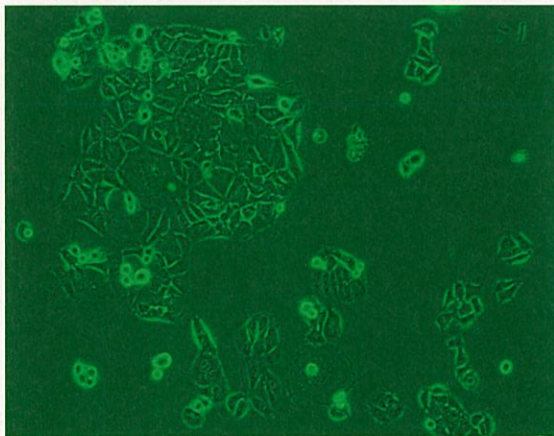
キーワード

発がん、LPA 受容体、浸潤、転移、抗がん剤抵抗性 carcinogenesis, lysophosphatidic acid receptor, invasion, metastasis, anticancer drug resistance.

研究内容

[1] LPA シグナル伝達経路を介するがん増殖・浸潤・転移の制御にむけた基礎的研究

リゾフォスファチジン酸 (LPA) は、膜タンパク質である G タンパク連関型受容体に結合し、細胞増殖・細胞分化の調節・細胞遊走・形態形成・アポトーシスからの保護など多様な生理活性を示す脂質である。本研究室では、種々のがん細胞における LPA 受容体遺伝子の点突然変異や DNA メチル化異常を検出し、がん発生・増殖・浸潤・転移における LPA シグナル伝達経路異常の関与を見出している。これらの知見をもとに、種々のがん培養細胞を用いて遺伝子導入により LPA 受容体発現改変細胞を作成し、がん細胞における各 LPA 受容体の細胞増殖・運動能・浸潤能・造腫瘍性・抗がん剤抵抗性に対する細胞生物学的役割を検索している。さらに、LPA シグナル伝達経路と Ki-ras など他の細胞内分子との相互作用についても遺伝子導入により発現改変細胞を作成し、詳細に解析を進めている。



(遺伝子導入法により作成した Ki-ras ノックダウン膵管癌培養細胞)

[2] 骨・軟部肉腫に対する新しい分子標的治療法の確立

悪性骨軟部腫瘍の代表例である骨肉腫は、外科的手術後も再発・転移を来す予後不良な難治性がん、現在の臨床における治療限界を打破するために、肉腫の発生・増殖・進展に関わる遺伝子を把握し、それを標的とした新しい治療法の模索が課題である。

本研究は、奈良県立医科大学整形外科腫瘍グループ 朴木寛弥博士との共同研究であり、様々な肉腫培養細胞を用いて、肉腫細胞の増殖・浸潤・転移を抑

制する候補分子を同定し、それらを標的とした新規分子標的治療薬の開発に向けて取り組んでいる。

最近の業績 (○ 論文 ◎ 著書 ◆ 特許 @ 表彰 ■ 外部からの研究費等)

- Shibata A, Tanabe E, Inoue S, Kitayoshi M, Okimoto S, Hirane M, Araki M, Fukushima N, Tsujiuchi T. Hydrogen peroxide stimulates cell motile activity through LPA receptor-3 in liver epithelial WB-F344 cell. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 (433) 317-321.
- Tanabe E, Shibata A, Inoue S, Kitayoshi M, Fukushima N, Tsujiuchi T. Regulation of cell motile activity through the different induction of LPA receptors by estrogens in liver epithelial WB-F344 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 (428) 105-109.
- Yoshikawa K, Tanabe E, Shibata A, Inoue S, Kitayoshi M, Okimoto S, Fukushima N, Tsujiuchi T. Involvement of oncogenic K-ras on cell migration stimulated by lysophosphatidic acid receptor-2 in pancreatic cancer cells. *Exp Cell Res.* 2013 (319) 105-109.
- Kitayoshi M, Kato K, Tanabe E, Yoshikawa K, Fukui R, Fukushima N, Tsujiuchi T. Enhancement of endothelial cell migration by constitutively active LPA₁-expressing tumor cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 (422) 339-343.
- Okabe K, Hayashi M, Kato K, Okumura M, Fukui R, Honoki K, Fukushima N, Tsujiuchi T. Lysophosphatidic acid receptor-3 increases tumorigenicity and aggressiveness of rat hepatoma RH7777 cells. *Mol. Carcinog.* 2012. DOI: 10.1002/mc.21851.
- Hayashi M, Okabe K, Kato K, Okumura M, Fukui R, Fukushima N, Tsujiuchi T. Different function of lysophosphatidic acid receptors in cell proliferation and migration of neuroblastoma cells. *Cancer Lett.* 2012 (316)91-96.
- Tsujiuchi T, Okabe K, Fukushima N. Genetic and epigenetic alterations of lysophosphatidic acid receptor genes in rodent tumors by experimental models. *J Toxicol Pathol.* 2011 (24)143-148.
- Okabe K, Kato K, Teranishi M, Okumura M, Fukui R, Mori T, Fukushima N, Tsujiuchi T. Induction of lysophosphatidic acid receptor-3 by 12-O-tertadecanolphorbol-13-acetate stimulates cell migration of rat liver cells. *Cancer Lett.* 2011(309)236-242.
- Okabe K, Hayashi M, Yamawaki Y, Teranishi M, Honoki K, Mori T, Fukushima N, Tsujiuchi T. Possible involvement of lysophosphatidic acid receptor-5 gene in the acquisition of growth advantage of rat tumor cells. *Mol Carcinog.* 2011(50)635-642.
- Okabe K, Hayashi M, Yoshida I, Nishimura K, Fukushima N, Tsujiuchi T. Distinct DNA methylation patterns of lysophosphatidic acid receptor genes during rat hepatocarcinogenesis induced by a choline deficient L-amino acid defined diet. *Arch Toxicol.* 2011(85)1303-1310.
- 厚生労働省がん研究助成金、科学研究費(基盤研究C)財団法人がん研究振興財団がん研究助成金
- 資格: 歯科医師免許(厚労省)、死体解剖(病理解剖)資格(厚労省)、病理学会専門医指導医(日本病理学会)、毒性病理専門医(日本毒性病理学会)
- 評議員: 日本病理学会、九州歯科学会
- 日本毒性病理学会 JTP 功労賞