

がん研究奨励賞 (林原・山田賞)



武田 正

略 歴

平成15年4月 岡山大学医学部医学科入学
平成21年3月 同卒業
平成21年4月 独立行政法人国立病院機構岩国医療センター初期
研修医採用
平成23年4月 同 外科後期研修医採用
平成25年4月 同 外科医師採用
平成26年4月 岡山済生会総合病院外科チーフレジデント採用
平成28年4月 同副医長採用 岡山大学医歯薬学総合研究科入学
平成28年10月 岡山大学病院消化管外科医員採用
平成31年4月 岡山刑務所医務課長採用
令和元年9月 岡山大学医歯薬学総合研究科修了 岡山刑務所医
務課長退職
令和元年10月 岡山大学病院消化管外科医員採用

研究論文内容要旨

発癌には多彩なepigeneticな変化が関わっており、RNA編集はその一つである。RNA編集によってRNA転写後の塩基の修飾が行われ、タンパクの構造変化やmiRNAとの親和性の変化を引き起こすことが知られている。消化器癌ではRNA編集酵素の一つであるAdenosine deaminase acting on RNA 1 (ADAR1)の発現が上昇し、標的となるRNAの塩基置換が促進される。ADAR1の標的として代表的なものが*antizyme inhibitor 1* (AZIN1)であり、AZIN1 RNA編集レベルの上昇によりornithine decarboxylaseおよびポリアミンが蓄積され癌の悪性度が増すと考えられている。近年肝細胞癌、食道癌、胃癌、大腸癌などの癌腫においてRNA編集の意義が報告されてきたが、これらの既報は癌細胞に注目した研究である。癌組織では癌細胞以外にも癌関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblasts: CAFs) や腫瘍随伴マクロファージなど様々な細胞が腫瘍微小環境 (tumor microenvironment: TME) を形成し、癌の浸潤や転移を促進すると言われているが、TMEにおけるRNA編集の意義は不明である。今回我々は大腸癌TMEのなかで最も代表的なCAFsにおけるRNA編集の意義について検討した。627例の大腸癌症例を解析した結果、癌組織ではADAR1の発現およびAZIN1 RNA編集レベルが上昇しており、それらは間質性マーカーであるVimentinやFAPの発現との相関が認められた。ついで大腸癌組織の免疫染色を施行し、ADAR1の発現は癌細胞、線維芽細胞ともに上昇していることを確認した。癌培養上清を線維芽細胞に添加するとADAR1の発現およびAZIN1 RNA編集レベルが上昇した。またEdited AZIN1を強発現させた線維芽細胞では浸潤能が上昇した。これらの結果から大腸TME中のCAFsのAZIN1発現の上昇はCAFsの浸潤能を増加させるとともに、腫瘍の浸潤能の重要な予測因子となり得ることが示された。当研究は大腸癌TMEにおけるRNA編集の意義について検討した初めての独創的な研究であり、浸潤能を評価するバイオマーカーとなりうること、また新たな治療ターゲットとなりうることを示した。