

瀬尾 美鈴

生命科学部 教授
博士(薬学) / 学位取得 京都大学
広島大学

ホームページ URL

http://www.cc.kyoto-su.ac.jp/~mse/seolab_hp/index.html
http://www.kyoto-su.ac.jp/graduate/g_ls/kyoin/seo.html

主な研究業績

1. Matsushima S, Shimizu A, Kondo M, Asano H, Ueno N, Nakayama H, Sato N, Komeno M, Ogita H, Kurokawa-Seo M, Anosmin-1 activates vascular endothelial growth factor receptor and its related signaling pathway for olfactory bulb angiogenesis. *Sci Rep.* 10 doi: 10.1038/s41598-019-57040-3. (2020)
2. Shimizu A, Zankov D P, Kurokawa-Seo M, Ogita H. Vascular endothelial growth factor exerts diverse cellular effects via small G proteins, Rho and Rap. *Int J Mol Sci*, 19 (4) : 1203. doi : 10.3390/ijms19041203 (2018)
3. Ohtaka K, Fujisawa Y, Takada F, Hasegawa Y, Miyoshi T, Hasegawa T, Miyoshi H, Kameda H, Kurokawa-Seo M, Fukami M, Ogata T. FGFR1 analyses in four patients with hypogonadotropic hypogonadism with Split-Hand/foot malformation : Implications for the promoter region. *Hum Mutat*. 38 (5) : 503-506 (2017)
4. Ueno N, Shimizu A, Kanai M, Iwaya Y, Ueda S, Nakayama J, Kurokawa-Seo M. Enhanced expression of fibroblast growth factor receptor 3 Il1c promotes human esophageal carcinoma cell proliferation. *World Biomedical Frontiers*, <http://biomedfrontiers.org> (2016 : Apr-May)
5. Ueno N, Shimizu A, Kanai M, Iwaya Y, Ueda S, Nakayama J, Seo K M*. Enhanced expression of Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Il1c promotes human esophageal carcinoma cell proliferation. *J. Histochem. Cytochem.* 64 (1) : 7-17 (2015)
6. Yoshida A, Shimizu A, Asano H, Kadonosono T, Kondoh SK, Geretti E, Mammoto A, Klagsbrun M, Seo M*. VEGF-A/NRP1 stimulates GIPC1 and Syx complex formation to promote RhoA activation and proliferation in skin cancer cells. *Biol Open* 4 : 1063-76 (2015)
7. Fukami M, Iso M, Sato N, Igarashi M, Seo M, Kazukawa I, Kinoshita E, Dateki S, Ogata T. Submicroscopic deletion involving the fibroblast growth factor receptor 1 gene in a patient with combined pituitary hormone deficiency. *Endocrine J.* 60 (8) : 1013-1020 (2013)
8. Motoki Terada, Chikara Ohnishi, Nobuhiro Ueno, Akio Shimizu, Michiyuki Kanai, Misuzu Kurokawa Seo*. Enhanced expression of fibroblast growth factor receptor 3 in human skin cancer cells. *Open Circ & Vasc J.* 2 : 30-36 (2009) .

キーワード

がん、分子標的治療薬、FGF 受容体、抗がん剤耐性、細胞内シグナル伝達、選択的スプライシング

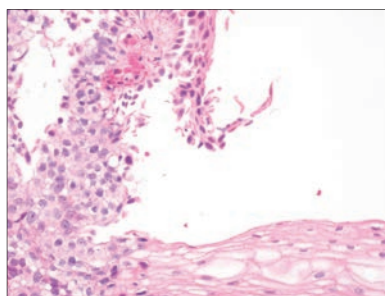
研究テーマ Research theme

食道がんの治療予測バイオマーカーと分子標的治療薬の開発

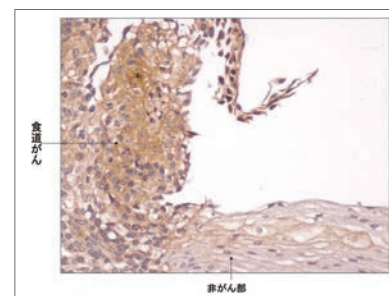
概要 Overview

日本における全がんの患者の5年生存率は約60%です。それに対して、食道がんの患者の5年生存率は30%であり、非常に予後が悪く、食道がんの有効な早期発見バイオマーカーとがん治療薬の開発が待たれています。細胞増殖を制御する遺伝子の異常ががんの発生の主要な原因としてあげられます。線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) は、ほ乳動物の形態形成に重要な役割を果たし、がんの悪性化と抗がん治療耐性にも深く関わっています。FGFRは、細胞外の増殖因子 FGF と結合することで、細胞内に増殖、生存、遊走などのシグナルを生み出すチロシンキナーゼです。我々の研究室では、正常では間葉細胞に発現する FGFR のアイソフォーム FGFR3Il1c が、食道がん患者の検体を用いた免疫組織染色によって、食道がん部位において発現が高くなっていることを報告しました。すなわち、初期 (ステージ0) の食道がん患者のがん部位において、FGFR3Il1c の発現が、正常粘膜部位と比較して上昇していることを示しました。さらに、培養食道がん細胞株に FGFR3Il1c を強制発現させると、正常上皮細胞に発現する FGFR3Il1b を発現したときよりもがん細胞の増殖をより強く促進しました。食道がん患者の食道がん部位における FGFR3Il1c 発現レベルと臨床データとを解析した結果、食道がんにおける FGFR3Il1c 発現の上昇ががんの再発及び術前術後化学療法無における全生存期間の短縮に関与していることが示唆されました。これらのことから、食道がんの悪性化過程で FGFR3Il1c の発現上昇が起こり、FGFR3Il1c ががん細胞の悪性化を促進していることが示唆されましたが、なぜ FGFR3Il1c の発現上昇が誘導されるのか、そのメカニズムは未だ明らかではありません。このメカニズムはエピジェネティックな機構や、スプライシング因子の異常発現によると考えられ、その過程を阻害する阻害薬の開発が、食道がんの新しい分子標的治療薬となる可能性も高いです。本研究によって、FGFR3Il1c の発現を阻害する阻害剤を探索し、食道がんに対する新たな分子標的治療薬の開発を行うことを目的としています。

Stage 0 の食道がん免疫組織染色において、がん部では非がん部とくらべて FGFR3Il1c の発現が上昇している。



食道がん部位(左側)と非がん部位(右側)のH&E染色



FGFR3Il1c の染色 (茶色)

応用分野 Application areas

がん治療・創薬・遺伝子発現制御。

共同研究等へのニーズ Need for joint research

細胞増殖シグナル

シーズ候補化合物のスクリーニングを行いたいため、候補となる化合物の提供をしていただきたいです。遺伝子発現の解析のオートマチックなシステムの開発一特許申請を行いたいです。この分野に興味のあるベンチャー企業、アカデミック研究室との共同研究を希望します。