

対象研究テーマ：ヒト消化器・呼吸器がんの分子病態の解明と臨床応用

研究期間：2012年4月1日～2013年3月31日

研究題目：大腸がんの分子病理学的特性の解析と診断、治療のための分子指標の解明

研究代表者：金沢医科大学一般・消化器外科学 教授 小坂健夫

研究成果の概要：大腸がん病態の指標となる候補分子を調べる目的で、大腸がん患者 35 症例を対象に、 β -カテニンの新規転写標的 CRD-BP (coding region-determinant protein) の発現を、その関連分子 (β -TrCP1, c-myc, IGF-II, Gli-1) の発現や臨床病理学的諸因子と比較解析した。その結果、大腸がん原発巣において CRD-BP と c-myc の発現は有意に相関し、IGF-II の発現とも相関傾向があった。CRD-BP 発現の高い症例は有意にリンパ節転移の頻度が高く、病期がより進行していた。大腸癌において β -catenin により発現誘導される CRD-BP は、c-myc や IGF-II を介して腫瘍の増殖やリンパ行性転移に関与することにより、がん病態の分子指標になると考えられた。

研究分野：腫瘍外科学、分子腫瘍学

キーワード：大腸がん、分子病理、CRD-BP

1. 研究開始当初の背景

大腸がんの早期診断と治療が長足の進歩を遂げている現在でも、進行・再発大腸がん症例は増加し、その治療の効率化と効果の改善が課題である。そのためには、がんの分子病態の理解は重要である。

我々は 2011 年度に、大腸がん患者の組織バンクを保有する貴研究所の共同研究に採択され、腫瘍制御研究分野と連携して大腸がんにおける既知の遺伝子変異やエピジェネティック異常の解析を開始し、今回の申請課題の基盤になるデータを集積している (2011 年度研究成果報告書を参照)。

2. 研究の目的

この数年間に同研究分野は Wnt シグナル経路の解析を進め、がん腫-宿主境界の腫瘍環境における β -catenin 活性化の重要性を提唱している。そして、 β -catenin と I κ B α に共通のエピキチン連結酵素 β -TrCP1 と、その発現を転写後に mRNA レベルで制御する β -catenin シグナルの新規標的分子 coding region determinant-binding protein (CRD-BP) を同定し、大腸がん細胞レベルにおける病的作用を明らかにした。CRD-BP は c-myc, IGF-II や Gli-1 などの mRNA 安定性も修飾する既知の RNA トランス因子であることから、大腸がんでは複数の主要な細胞増殖経路 (Wnt, NF- κ B, c-Myc, hedgehog など)

を共働させ、がん病態や治療感受性に影響する可能性が考えられる。

これまでに、少数例の大腸がんや卵巣がんを対象に CRD-BP の発現解析が報告されているが、がん病態との関連は明らかではない。本研究では、大腸がん症例の腫瘍組織における CRD-BP と関連分子の発現を臨床病理学的因子と比較解析し、CRD-BP が癌病態の分子指標になるかを検討した。

3. 研究の方法

金沢大学がん進展制御研究所ヒトがん組織バンクに登録された大腸がん 35 例を対象とした。切除標本の腫瘍および正常粘膜の新鮮組織検体から cDNA を調製し、定量的 RT-PCR により CRD-BP、 β -TrCP1、c-myc、IGF-II と Gli-1 の発現を測定した。これらの分子の発現解析には大腸がん細胞株 SW480 を陽性対照として使用し、各 cDNA 検体の GAPDH 発現量を対照として補正定量した。CRD-BP と各分子同士の発現および臨床病理学的因子との関係を統計学的に比較解析した。

4. 研究成果：

大腸がんにおいて CRD-BP と c-myc の発現は有意に強く相関し ($p=0.0024$)、IGF-II の発現とも相関傾向 ($p=0.0791$) があった。CRD-BP と β TrCP1, IGF-II あるいは Gli-1 の発現には相関はみられなかった。臨床病理

学的因子との比較では、CRD-BP 発現が高い症例は有意にリンパ節転移の頻度が高く (p=0.006)、病期がより進行していた (p=0.013)。

大腸がんにおいて β -catenin の活性化により誘導される CRD-BP は、c-myc や IGF-II の発現を介して腫瘍の増殖やリンパ行性転移を促進すると考えられた。そして、原発腫瘍における CRD-BP の発現はリンパ節転移や病期の分子指標となることが示唆される。

今後は症例を追加して同様の解析を継続する。また、大腸がんの分子病態の理解をさらに深めるために、これらのデータと、昨年度までに得られている大腸がんの遺伝子変異やエピジェネティック異常との関連についてさらに解析を進める予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

1. M.Noguchi, M.Noguchi, Y.Nakano, Y.Ono, T.Kosaka : Axillary reverse mapping using a fluorescence imaging system in breast cancer, *J. Surg. Oncol.*, 105:229-234, 2012.

2. Katsuhito Miyazawa, Yoshitaka Takahashi, Nobuyo Morita, Manabu T Moriyama, Takeo Kosaka, Matomo Nishio, Tanihiro Yoshimoto, Koji Suzuki : Cyclooxygenase 2 and prostaglandin E2 regulate the attachment of calcium oxalate crystals to renal epithelial cells, *Int. J. Urol.*, 19 : 936-943, 2012.

3. T.Onishi, T.Kosaka, E.Morioka, D.Kaida, Y.Tomita, Y.Ono, M.Noguchi, H.Funaki, S.Kinami, K.Omote, Y.Nakano, N.Ueda : Low preoperative total cholesterol level predicts poor survival following curative resection in gastric cancer, *J. Kanazawa. Med. Univ.*, 37:127-131, 2012.

4. M.Noguchi, Y.Nakano, M.Noguchi, Y.Ono, T.Kosaka : Local therapy and survival in breast cancer with distant metastases, *J. Surg. Oncol.*, 105:104-110, 2012.

5. 藤村 隆, 木南伸一, 柄田智也, 木下 淳, 尾山勝信, 伏田幸夫, 太田哲生, 三輪晃一 : 胃癌のセンチネルリンパ節ナビゲーション手術の現状, 癌と化療, 39:1345-1349, 2012.

6. 小坂健夫 : 胃切除術後障害の実態と、改善への challenge, *日本外科系連合学会誌*, 37:1066-1067, 2012.

7. 木南伸一, 中田浩二, 熊谷一秀, 愛甲

孝 : 幽門保存胃切除術の現況-「胃切除術式と胃術後障害の疑問に答える-PPG」ライブアンケートより, *手術*, 66:1759-1764, 2012.

8. 大野由夏子, 木南伸一, 甲斐田大資, 大西敏雄, 富田泰斗, 野口美樹, 舟木 洋, 表 和彦, 上田順彦, 中野泰治, 野口昌邦, 小坂健夫, 黒瀬 望 : 乳房内のセンチネルリンパ節に転移を認めた 1 例, *北陸外科会誌*, 30:27-29, 2011.

9. 富田泰斗, 表 和彦, 木南伸一, 甲斐田大資, 大西敏雄, 大野由夏子, 野口美樹, 舟木洋, 上田順彦, 中野泰治, 小坂健夫 : TS-1 が奏効した空腸腺癌の一例, *北陸外科会誌*, 30:31-33, 2011.

10. 上田順彦, 森岡絵美, 甲斐田大資, 富田泰斗, 大西敏雄, 大野由夏子, 野口美樹, 舟木洋, 木南伸一, 表 和彦, 中野泰治, 小坂健夫, 中田聡子, 湊 宏, 高村博之 : 薬剤耐性再発 GIST に対して肝・横隔膜合併腫瘍切除した 1 例, 癌と化療, 39:2438-2440, 2012.

11. 大西敏雄, 木南伸一, 森岡絵美, 甲斐田大資, 大野由夏子, 富田泰斗, 野口美樹, 舟木洋, 表 和彦, 中野泰治, 上田順彦, 小坂健夫 : 大動脈周囲リンパ節再発に対し CPT-11+CDDP療法が奏効した胃原発神経内分泌細胞癌の 1 治験例, 癌と化療, 39:2384-2386, 2012.

12. 森岡絵美, 大野由夏子, 野口美樹, 中野泰治, 野口昌邦, 小坂健夫, 高仲 強 : 局所療法 (外科的切除と SBRT) と全身療法により長期生存が得られた乳癌再発症例, 癌と化療, 39:1942-1944, 2012.

13. 富田泰斗, 森岡絵美, 甲斐田大資, 大西敏雄, 大野由夏子, 野口美樹, 舟木 洋, 木南伸一, 表 和彦, 中野泰治, 上田順彦, 野口昌邦, 小坂健夫 : 盲腸癌肺転移術後の胸腔鏡ポートサイト再発を切除した 1 例, 癌と化療, 39:1923-1925, 2012.

[学会発表] (計 11 件)

1. S.Kinami, T.Kosaka, D.Kaida, T.Onishi, Y.Ono, Y.Tomita, M.Yokoi, K.Omote, N.Ueda, Y.Nakano, S.Fushida, T.Fujimura, T.Ohta : The life prognosis of patients performed the function-preserving gastrectomy for gastric cancer. , The international college of surgeons THE 58th annual congress of Japan section, (Tokyo, 2012 年 6 月)

2. D.Kaida, S.Kinami, T.Onishi, Y.Ono, Y.Tomita, M.Noguchi, H.Funaki, K.Omote, N.Ueda, Y.Nakano, T.Kosaka : A case of the gastric tube cancer who was reconstructed using the free jejunal autograft after the local resection of gastric tube. , The

international college of surgeons The 58th annual congress of Japan section, (Tokyo, 2012年6月)

3. T.Ito, H.Kitakata, S.Kinami, K.Kawaura, T.Kosaka : A clinical study of endoscopic full-thickness resection for submucosal invasive gastric cancer without sentinel node metastasis. , UEGW2012 , (Amsterdam :The Netherlands, 2012年10月)

4. M.Noguchi, M.Noguchi, Y.Nakano, E.Morioka, Y.Ohno, T.Kosaka : Axillary reverse mapping during sentinel lymph node biopsy in breast cancer, 22nd World Congress of International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, (Bangkok, 2012年12月)

5. Y.Nakano, Y.Ohno, M.Noguchi, M.Noguchi, T.Kosaka : A false negative for metastatic axillary lymph nodes in PET-CT of a breast cancer patient, 22nd World Congress of International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, (Bangkok, 2012年12月).

6. 富田泰斗, 上田順彦, 森岡絵美, 甲斐田大資, 大西敏雄, 大野由夏子, 野口美樹, 舟木洋, 木南伸一, 表 和彦, 小坂健夫 : 当科における大腸癌イレウス症例の検討, 第48回日本腹部救急医学会総会, (金沢, 2012年3月)

7. 小坂健夫, 甲斐田大資, 大野由夏子, 大西敏雄, 富田泰斗, 野口美樹, 舟木 洋, 木南伸一, 表 和彦, 中野泰治, 上田順彦 : 腹腔内遊離がん細胞診断の意義と問題点, 第76回大腸癌研究会, (宇都宮, 2012年1月)

8. 小坂健夫, 甲斐田大資, 大野由夏子, 大西敏雄, 富田泰斗, 野口美樹, 舟木 洋, 木南伸一, 表 和彦, 中野泰治, 上田順彦 : 胃癌に対するS-1を含む化学療法の効果と有害事象の予測, 第84回日本胃癌学会総会, (大阪, 2012年2月),

9. 富田泰斗, 表 和彦, 森岡絵美, 甲斐田大資, 大西敏雄, 大野由夏子, 野口美樹, 舟木洋, 木南伸一, 中野泰治, 上田順彦, 野口昌邦, 小坂健夫 : 盲腸癌肺転移の胸腔鏡ポートサイト再発切除を行った一例, 第34回日本癌局所療法研究会, (福島, 2012年6月)

10. 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 川上和之, 上田順彦, 友杉直久, 小坂健夫, 源 利成, 元雄良治 : GSK38標的治療と化学療法を併用する膵がんの新規治療戦略と分子基盤, 第43回日本膵臓学会大会, (山形, 2012年6月)

11. 富田泰斗, 上田順彦, 森岡絵美, 甲斐田大資, 大野由夏子, 大西敏雄, 野口美樹, 木南伸一, 表 和彦, 中野泰治, 小坂健夫 : 完全腹腔鏡下に切除し得た後腹膜嚢胞性腫瘍の2例, 第25回日本内視鏡外科学会総会, (横浜, 2012年12月)

(富山, 2012年9月)

[図書] (計1件)

1. 小坂健夫 : がん診療の現状 : 大腸癌. 今日の診療のために ガイドライン外来診療 2013. p563-567. 日経メディカル開発. 東京

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

なし

○取得状況 (計0件)

なし

[その他]

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

金沢医科大学一般・消化器外科学・教授

小坂健夫

(2)研究分担者

金沢医科大学一般・消化器外科学・准教授
表 和彦

金沢医科大学一般・消化器外科学・准教授
木南伸一

金沢医科大学一般・消化器外科学
大学院生 大西敏雄

金沢医科大学一般・消化器外科学
大学院生・富田泰斗 (金沢大学で研究指導)

(3)本研究所担当者

腫瘍制御・教授 源 利成

腫瘍制御・准教授 川上和之