

令和元年6月23日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10525

研究課題名(和文) 胃癌の発癌・進展におけるゲノム安定性と染色体不安定性の意義と腹膜転移の分子機序

研究課題名(英文) The development of genomically stability and chromosomal instability and the molecular mechanism of peritoneal metastases for gastric cancer

研究代表者

山本 学 (YAMAMOTO, MANABU)

国際医療福祉大学・福岡看護学部・教授

研究者番号：30380405

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：進行胃癌の組織標本を用いて、胃癌を4つのタイプに分類した。Epstein-Barr陽性胃癌は、全体の8.7%、マイクロサテライト不安定性胃癌は、10.7%、ゲノム安定性胃癌は、17.5%、染色体不安定性胃癌は63.1%であった。染色体不安定性胃癌は癌抑制遺伝子p53の変異を高頻度に認めた。さらに、各タイプの予後は、Epstein-Barr陽性胃癌>マイクロサテライト不安定性胃癌>染色体不安定性胃癌>ゲノム安定性胃癌の順であり、発癌の原因が予後に大きく関与していた。一方、腹膜播種の早期診断がNBIを用いることで診断率は向上し、ケモカインレセプターが腹膜転移のメカニズムの一つと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胃癌の発癌からみたタイプを4つにわけ、その特徴を調べた結果、タイプ別発癌の原因が、その予後を大きく左右していた。このことは、近い将来に胃癌治療がタイプ別治療への展開の可能性が示唆された。また、腹膜転移は現在の画像診断では、早期に発見することは難しいため、早期発見する手段の構築と腹膜転移機序の一部を解明できたことは今後の胃癌研究および胃癌の患者さんに役立つ可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：We divided gastric cancers into four groups, Epstein-Barr virus-positive, microsatellite instability, genomically stable and chromosomal instability. The rate of types of Epstein-Barr virus-positive, microsatellite instability, genomically stable and chromosomal instability were 8.7%, 10.7%, 17.5%, and 63.1%, respectively. The mutated p53 in the type of the chromosomal instability was high rate. The prognosis in the type of Epstein-Barr virus-positive was better than other types, while the prognosis in the type of genomically stable was poorer than other types. Also, the early diagnosis of peritoneal metastases is effective using NBI, and the mechanism of peritoneal metastases was mainly through chemokine receptors.

研究分野：外科系臨床医学・胃十二指腸外科学

キーワード：胃癌 タイプ別 腹膜転移

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胃十二指腸外科学

1. 研究開始当初の背景

(1) 乳がんや大腸がん治療は、個別化治療（タイプ別）が進んでいるものの、胃がんにおいて個別化治療（タイプ別）は存在しない。近年、胃癌の分子生物学的機序は、4つのタイプに分類されることがわかっていたものの、その精細は未だ不明な点が多い。

(2) 胃がんの4つのタイプ別の特性およびそのメカニズムが明らかではない。

(3) 胃がんの腹膜転移の早期診断は難しく、さらに、そのメカニズムは不明な点が多い。

2. 研究の目的

(1) 胃がんにおける4つのタイプを病理学的および免疫組織学的手法で分類を検討する。

(2) 胃がんにおける4つのタイプ別の特性や下流のシグナルの解明およびタイプ別の予後を明らかにする。

(3) 胃がんの腹膜播種の診断にNBI診断を用いて検討し、さらに、ケモカインレセプターと腹膜転移の関係を明らかにする。

3. 研究の方法

進行胃癌の診断で手術にて摘出された胃癌切除標本103例を対象として、病理学的および免疫染色組織検査を用いてタイプ別に分類した。

(1) 胃がんの4つのタイプ別の分類およびその特性

Epstein-Barr Virus 陽性胃癌

組織学的（HE染色）およびEBER抗体を用いて免疫組織学的に検討した。

マイクロサテライト不安定性胃癌

MLH1, PMS2, MSH2, MSH6の4種類の抗体を用いて、免疫組織学的に検討した。2つ以上陰性を示したものをマイクロサテライト不安定性と判定し、1個以下をマイクロサテライト安定性と判定した。

ゲノム安定性胃癌

組織学的およびE-cadherinの抗体を用いて免疫組織学的に検討した。

染色体不安定性胃癌

上記以外の胃癌をこの分類とした。また、p53の抗体を用いて免疫組織学的に検討した。

なお、統計解析は、JMPソフトウェア・バージョン12.0(Macintosh版,SAS社,Cary)を用いて行った。

(2) 胃がんの腹膜播種の診断に、腹膜結節25例を対象としてNBIを用いて検討した。また、ケモカインレセプターCXCL12と腹膜転移の関係を検討した。

4. 研究成果

(1) 胃がん組織のタイプ別分類

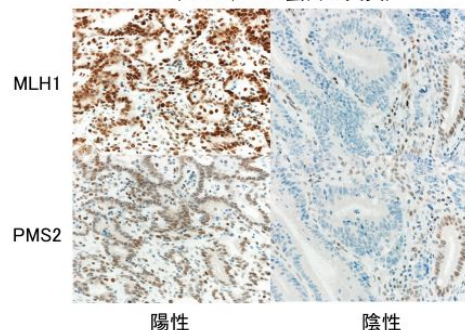
臨床検体の免疫組織化学染色による検討

1) Epstein-Barr Virus 陽性胃癌は、103例中9例（8.7%）であった。マイクロサテライト不安定性胃癌は103例中11例（10.7%）に認めた（**図1**）。ゲノム安定性胃癌は、103例中18例（17.5%）に認めた。それ以外の65例（63.1%）を染色体不安定性胃癌とした。

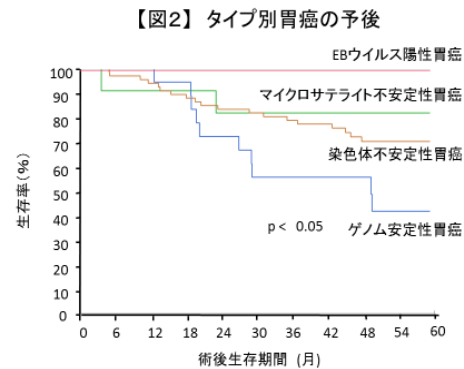
タイプ別特性と予後

1) 染色体不安定性胃癌に関してp53蛋白を検じたところ、59.5%がp53異常であった。

【図1】 マイクロサテライト不安定性
(MLH1,PMS2蛋白の欠失)



2)タイプ別の背景および予後を検討したところ、マイクロサテライト不安定性胃癌は、Epstein-Barr Virus 陽性胃癌およびゲノム安定性胃癌に比べて有意に高齢であった($p < 0.05$)。性別において、ゲノム安定性胃癌は有意に女性に多く($p < 0.05$)、Epstein-Barr Virus 陽性胃癌および染色体不安定性胃癌は男性に多く認められた。また、4つのタイプ別予後を検討したところ、Epstein-Barr Virus 陽性胃癌 > マイクロサテライト不安定性胃癌 > 染色体不安定性胃癌 > ゲノム安定性胃癌であった($p < 0.05$) (図2)



(2)腹膜転移の早期診断

NBI を用いた診断

胃癌の腹膜結節 25 例に対して審査腹腔鏡にて NBI 診断と腹膜生検にて病理診断を行い、その感受性、特異性、正診率を検討したところ、感受性 88.2%、特異性 87.5%、正診率 88.0%であり、NBI を用いない腹腔鏡のみでは、感受性 76.5%、特異性 87.5%、正診率 80.0%であった。NBI 診断を用いることで、腹膜転移に対する感受性と正診率は向上した。

ケモカインレセプターCXCL12 と腹膜転移機序

胃癌細胞株を用いて検討したところ、CXCL12 発現した細胞が傍血管脂肪組織領域に存在し、腹腔内がん細胞がクラスターをつくることでケモカインレセプターCXCR4 の発現が上昇して、腹膜転移を誘導した。Spheroid/CXCR4/CXCL12 シグナルが腹膜転移の重要なメカニズムであった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14 件)

1. Yamamoto M, Shimokawa M, Kawano H, Morita M(8番目), Toh Y(9番目), 他4名. Benefits of laparoscopic surgery compared to open standard surgery for gastric carcinoma in elderly patients: propensity score-matching analysis. Surg Endosc. 査読有, Vol. 32. 2019. pp.510-519.
2. Imamura Y, Okii E(10番目), Taguchi K(11番目), Yamamoto M(12番目), Morita M(13番目), 他12名. Recent incidence trend of surgically resected esophagogastric junction adenocarcinoma and microsatellite instability status in Japanese patients. Digestion. 査読有, Vol. 99. 2019. pp.6-13.
3. Haga Y, Yamamoto M(9番目), 他9名. Validation of an assessment tool: Estimation of postoperative overall survival for gastric cancer. Eur J Surg Oncol. 査読有, Vol. 44. 2018. pp.515-523.
4. Yamamoto M, Morita M(8番目), Toh Y(10番目), 他7名. Technical and survival risks associated with esophagojejunostomy by laparoscopic total gastrectomy for gastric carcinoma. Surg Laparosc Endosc & Percutan Tech. 査読有, Vol. 27. 2017. pp.197-202.
5. Pham TT, Yamamoto M(3番目), 他7名. Characteristics expression of fukutin in gastric cancer among atomic bomb survivors. Oncol Lett. 査読有, Vol. 13. 2017. pp.937-941.
6. Okii E, 他13名. Protein expression of programmed death 1 ligand 1 and Her2 in gastric carcinoma. Oncology. 査読有, Vol. 93. 2017. pp.387-394.
7. Nambara S, Iguchi T, Okii E, Mimori K(6番目), 他2名. Overexpression of CXCR7 is a novel prognostic indicator in gastric cancer. Digestive Surg. 査読有, Vol. 34. 2017. Ppp.312-318.
8. Yamamoto M, Morita M(8番目), Toh Y(9番目), 他7名. S-1 adjuvant chemotherapy earlier after surgery is clinically correlated with prognostic factors for advanced gastric cancer. Ann Surg Oncol. 査読有, Vol. 23. 2016. pp.546-551.
9. Okii E, Yamamoto M(5番目), 他17名. Surgical treatment of liver metastasis from gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study. Gastric Cancer. 査読有, Vol. 19. 2016. 968-976.
10. Nitta H, Yamamoto M(7番目), Okii E(13番目), 他12名. Expression of the anaphylotoxin C5a receptor in gastric cancer: Implications for vascular invasion and patients

- outcomes. Medical Oncol. 査読有, Vol.33. 2016. 118.
11. Oki E, Yamamoto M(5 番目), 他 3 名. Surgical treatment of liver metastasis from gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study. Gastric Cancer. 査読有, Vol.19. 2016. pp.968-976.
 12. Yamamoto M, Morita M(8 番目), Toh Y(9 番目), 他 6 名. Comparison of neoadjuvant chemotherapy to surgery followed by adjuvant chemotherapy in Japanese patients with peritoneal lavage cytology positive for gastric carcinoma. Anticancer Res. 査読有, Vol.35. 2015. pp.4859-4864.
 13. 森田 勝, 河野浩幸, 山本 学(5 番目)、藤也寸志(7 番目)、沖 英次(9 番目)、他 5 名. 前原喜彦. 高齢者における外科治療の低侵襲化と至適管理. 日本外科学会雑誌. 査読無. Vol.117. 2016. pp.166-173.
 14. 山下洋市, 沖 英次, 山本 学(5 番目)、森田 勝(7 番目)、藤也寸志(8 番目), 他 5 名. 胃癌肝転移の外科治療. 外科. 査読無. Vol.78. 2016.pp.363-368.

〔学会発表〕(計 6 件)

1. 山本 学、胃癌・大腸癌におけるRamucirumab療法の有用性と安全性に関する検討. 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会、2018年7月19日～21日、神戸
2. 今村 裕、食道胃接合部腺癌は腫瘍占居部位によりheterogeneousなgenetic statusを呈する. 第72回日本消化器外科学会総会(平成29年7月20日-21日、石川)
3. Oki E、Challenge to peritoneal dissemination: role of surgeons establishment of novel treatment for peritoneal dissemination of gastric cancer as a surgeon. 第88回日本胃癌学会総会(平成28年3月17日-19日、別府)
4. 沖 英次、胃癌の腹膜播種メカニズムを考慮した新しい治療法の開発. 第70回日本消化器外科学会総会(平成27年7月15日-17日、浜松)
5. 沖 英次、胃癌におけるPDL1の発現とHER2発現の関連性の検討. 第26回日本消化器癌発生学会総会(平成27年11月19日-20日、米子)
6. 山本 学、進行胃癌におけるNBIを併用した審査腹腔鏡の意義. 第26回日本消化器癌発生学会(平成26年11月13日-14日、福岡)

6. 研究組織

(1)研究分担者

田口 健一 (TAGUCHI KENICHI)
国立病院機構九州がんセンター 病理部・医長
研究者番号: 40325527

藤 也寸志 (TOH YASUSHI)
国立病院機構九州がんセンター 院長
研究者番号: 20217459

森田 勝 (MORITA MASARU)
国立病院機構九州がんセンター 診療部長
研究者番号: 30294937

沖 英次 (OKI EIJI)
九州大学・大学病院・診療助教授
研究者番号: 70380392

河野 浩幸 (KAWANO HIROYUKI)
国立病院機構九州がんセンター 消化管医師
研究者番号: 70596668

(2)研究協力者

三森 功士 (MIMORI KOUSHI)
九州大学・別府病院・外科教授
研究者番号: 50322748