

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15913

研究課題名（和文）エクソソーム内マイクロRNAおよびRNA結合蛋白を介した癌進展メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of cancer evolution mechanism via exosomal microRNA and RNA binding protein

研究代表者

後藤 拓磨 (goto, takuma)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号：50646007

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：膵腫瘍症例におけるexosome中microRNA(ExmiR)の体内分布の一端を示した。腫瘍促進miRと抑制miRの癌細胞および癌Exosome内での発現の違いを明らかにした。腫瘍抑制miRの過剰発現は、癌細胞の増殖抑制のみならず、Exosomeの分泌促進に関与する可能性を示した。膵腫瘍細胞株において、RNA結合蛋白（RBP）の発現抑制は、腫瘍増殖を抑制し、腫瘍促進および抑制miRの発現に変化をきたすこと、miRの変化は癌細胞と膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）において異なること、を確認した。さらにRBPの発現抑制は、他のRBPの発現に影響する可能性も示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

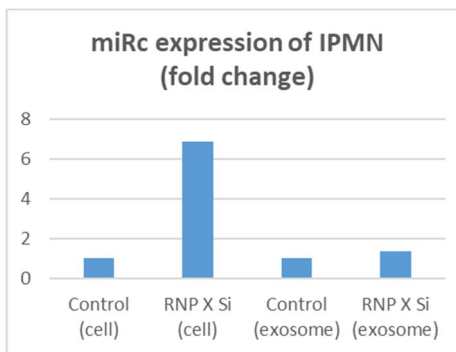
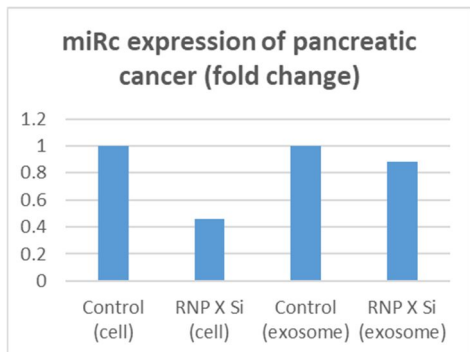
本検討により、RNA結合蛋白（RBP）とexosome中microRNA（ExmiR）の膵腫瘍増殖への関与が明らかになるとともに、これらの相互作用も示された。これらの体内分布の詳細な検討を継続することは、新たな診断マーカー開発への足がかりとなり得る。また膵腫瘍細胞株における追加解析にて、難治癌である膵癌の癌進展メカニズムが明らかになるとともに、治療ターゲットを同定することで新規治療薬の創薬につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We indicated a part of the biodistribution of exosomal microRNA (ExmiR) in pancreatic tumor cases. We clarified the difference in the expression of tumor-promoting miR and suppressor miR in cancer cell and cancer Exosome. It was shown that overexpression of tumor suppressor miR might be involved not only in suppressing the growth of cancer cells but also in promoting the secretion of Exosome. In pancreatic tumor cell lines, suppression of RNA-binding protein (RBP) expression suppresses tumor growth, changes the tumor promoting and suppressive miR expression. By the knockdown of RBP was also confirmed that the expression of miR in the cancer cell and cancer exosome was differed that of IPMN. Furthermore, this study showed the suppress of one RBP expression may affect the expression of other RBPs.

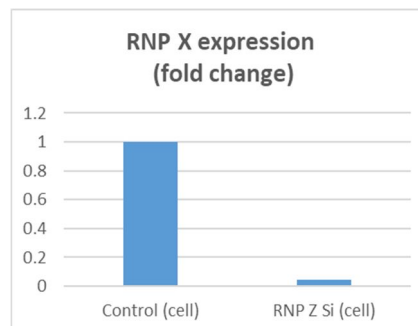
研究分野：消化器癌

キーワード：microRNA RNA結合蛋白 膵臓癌

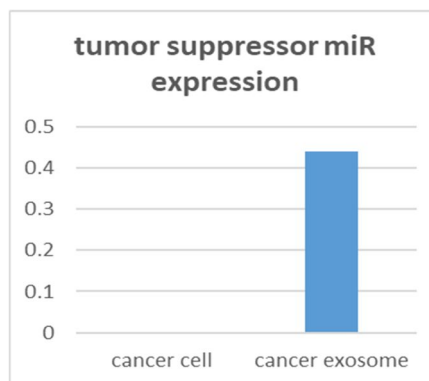
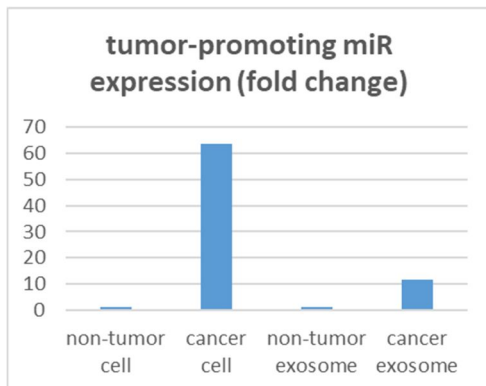
同定した膵腫瘍関連 RBP の発現抑制は、癌増殖を抑制するとともに腫瘍促進および抑制 miR の発現にも変化をきたし、さらにこの miR の変化は癌細胞と IPMN において異なることも確認した。



また同定した膵腫瘍関連 RBP のひとつを発現抑制することにより、癌細胞内で他の RBP の発現抑制もきたしており、RBP 同士が相互作用する可能性も示された。



同定した膵腫瘍関連 miRs の非癌細胞と癌細胞および Exosome における発現の比較を行い、腫瘍促進 miR は癌細胞内で、逆に腫瘍抑制 miR は Exosome 内で、発現が亢進していることを明らかにした。

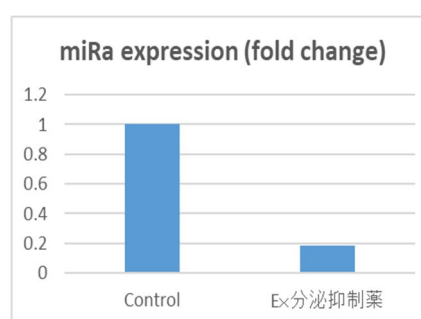
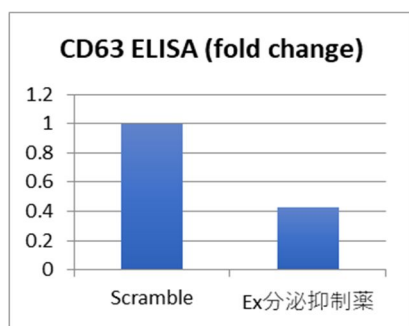


この腫瘍抑制 miR の過剰発現にて、癌細胞の増殖抑制をきたすことを確認するとともに、miR が Exosome 自体の分泌促進に参与する可能性も示した。

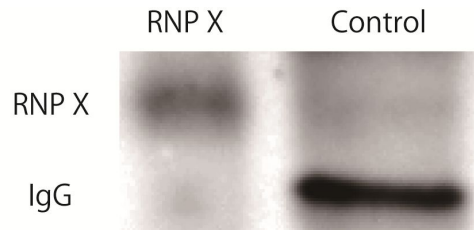
(2)

複数の Exosome 分泌抑制薬に濃度勾配をつけて抑制効果を確認し、ELISA にて最も効果の高い試薬と濃度を明らかにした。

Exosome 分泌抑制により、腫瘍促進および抑制 ExmiRs の発現も抑制されることを確認した。

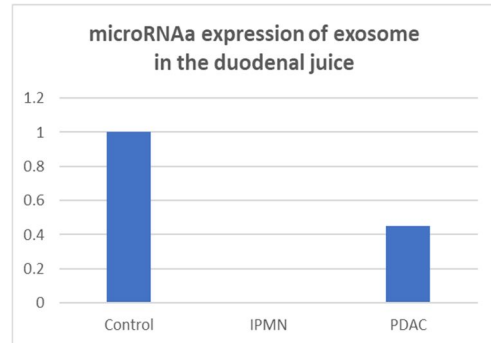


膵腫瘍関連 RBP X の Binding assay を行い、RBP X に有意に結合する mRNA を 5 種類、miR を 1 種類同定した。



(3)

腫瘍の罹患がない対照症例、IPMN 例、膵癌例の十二指腸液中の ExmiR を解析したところ、IPMN および膵癌いずれにおいても、発現が低下していることを確認し、血中との分布の違いを確認した。



(4)

ヌードマウスの膵臓に膵癌細胞株を移植し、肝転移の有無を比較することで、細胞株ごとの転移能の比較を行い、細胞を選定した。また、exosome の回収効率や純度を高めるための新規回収法を開発した。今後、転移能の差異と exosome 膜タンパクとの関連について解析を進めていく。

<引用文献>

- Lau NC, An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 2001, 858-62.
- Takahashi Y, Up-regulation of NEK2 by microRNA-128 methylation is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 2013, 205-12.
- Yan-Let Ma, Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 is identified as a potential biomarker for colorectal cancer based on differential proteomics technology, *Journal of Proteome Research*, 2009, 4525-35.
- Kosaka N, Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis, *Cancer Sci*, 2010, 2087-92.
- Kosaka N, Competitive interactions of cancer cells and normal cells via secretory microRNAs, *J Biol Chem*, 2012, 1397-405.
- Fujiya M, microRNA-18a induced apoptosis in colon cancer cells via the autophagolysosomal degradation of oncogenic heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1, *Oncogene*, 2014, 4847-56

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Goto Takuma, Fujiya Mikihiro, Konishi Hiroaki, Sasajima Junpei, Fujibayashi Shugo, Hayashi Akihiro, Utsumi Tatsuya, Sato Hiroki, Iwama Takuya, Ijiri Masami, Sakatani Aki, Tanaka Kazuyuki, Nomura Yoshiki, Ueno Nobuhiro, Kashima Shin, Moriichi Kentaro, Mizukami Yusuke, Kohgo Yutaka, Okumura Toshikatsu	4. 巻 18
2. 論文標題 An elevated expression of serum exosomal microRNA-191, -21, -451a of pancreatic neoplasm is considered to be efficient diagnostic marker	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-018-4006-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka Kazuyuki, Fujiya Mikihiro, Sakatani Aki, Fujibayashi Shugo, Nomura Yoshiki, Ueno Nobuhiro, Kashima Shin, Goto Takuma, Sasajima Junpei, Moriichi Kentaro, Okumura Toshikatsu	4. 巻 16
2. 論文標題 Second-line therapy for Helicobacter pylori eradication causing antibiotic-associated hemorrhagic colitis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials	6. 最初と最後の頁 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12941-017-0230-0	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka Kazuyuki, Fujiya Mikihiro, Ijiri Masami, Takahashi Keitaro, Ando Katsuyoshi, Nomura Yoshiki, Ueno Nobuhiro, Kashima Shin, Goto Takuma, Sasajima Junpei, Ito Takahiro, Moriichi Kentaro, Mizukami Yusuke, Tanabe Hiroki, Okumura Toshikatsu	4. 巻 50
2. 論文標題 A Case of Alpha-Fetoprotein-Producing Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction in which Long-Term Survival Was Achieved by Means of Individualized Multidisciplinary Therapy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastrointestinal Cancer	6. 最初と最後の頁 617 ~ 620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12029-018-0078-3	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fujiya Mikihiro, Moriichi Kentaro, Goto Takuma, Okumura Toshikatsu	4. 巻 7
2. 論文標題 Echinococcosis infection diagnosed based on the histological findings of a lymph node involvement obtained by EUS-FNA	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endoscopic Ultrasound	6. 最初と最後の頁 210 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/eus.eus_90_17	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujiya Mikihiro, Kashima Shin, Sugiyama Yuya, Iwama Takuya, Ijiri Masami, Tanaka Kazuyuki, Takahashi Keitaro, Ando Katuyoshi, Nomura Yoshiki, Ueno Nobuhiro, Goto Takuma, Moriichi Kentaro, Mizukami Yusuke, Okumura Toshikatsu, Sasajima Junpei, Fujishiro Daisuke, Okamoto Kensaku, Makino Yuichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Takayasu's arteritis associated with eosinophilic gastroenteritis, possibly via the overactivation of Th17	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gut Pathogens	6. 最初と最後の頁 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13099-018-0251-z	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okada Tetsuhiro, Iwano Hirotooshi, Ono Yusuke, Karasaki Hidenori, Sato Takayuki, Yamada Masataka, Omori Yuko, Sato Hiroki, Hayashi Akihiro, Kawabata Hidemasa, Goto Takuma, Sasajima Junpei, Takauji Shuhei, Nagashima Kazuo, Mizukami Yusuke, Okumura Toshikatsu	4. 巻 6
2. 論文標題 Utility of "liquid biopsy" using pancreatic juice for early detection of pancreatic cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endoscopy International Open	6. 最初と最後の頁 E1454 ~ E1461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-0721-1747	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Yasutoshi, Nakamura Toru, Hayashi Tsuyoshi, Kuwatani Masaki, Motoya Masayo, Yoshida Makoto, Imamura Masafumi, Nagayama Minoru, Yamaguchi Hiroshi, Yamakita Keisuke, Goto Takuma, Sakuhara Yusuke, Takahashi Kuniyuki, Maguchi Hiroyuki, Hirano Satoshi, Takemasa Ichiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Clinical usefulness of conversion surgery for unresectable pancreatic cancer diagnosed on multidetector computed tomography imaging: Results from a multicenter observational cohort study by the Hokkaido Pancreatic Cancer Study Group (HOPS UR 01)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 523 ~ 533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12272	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yane Kei, Kuwatani Masaki, Yoshida Makoto, Goto Takuma, Matsumoto Ryusuke, Ihara Hideyuki, Okuda Toshinori, Taya Yoko, Ehira Nobuyuki, Kudo Taiki, Adachi Takeya, Eto Kazunori, Onodera Manabu, Sano Itsuki, Nojima Masanori, Katanuma Akio	4. 巻 10
2. 論文標題 Non negligible rate of needle tract seeding after endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for patients undergoing distal pancreatectomy for pancreatic cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Digestive Endoscopy	6. 最初と最後の頁 13615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/den.13615	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawabata Hidemasa, Miyazawa Yuki, Sato Hiroki, Okada Tetsuhiro, Hayashi Akihiro, Iwama Takuya, Fujibayashi Shugo, Goto Takuma, Sasajima Junpei, Takauji Shuhei, Fujiya Mikihiro, Torimoto Yoshihiro, Tanino Mishie, Omori Yuko, Ono Yusuke, Karasaki Hidenori, Mizukami Yusuke, Okumura Toshikatsu	4. 巻 7
2. 論文標題 Genetic analysis of postoperative recurrence of pancreatic cancer potentially owing to needle tract seeding during EUS-FNB	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endoscopy International Open	6. 最初と最後の頁 E1768 ~ E1772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1034-7700	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuwatani Masaki, Nakamura Toru, Hayashi Tsuyoshi, Kimura Yasutoshi, Ono Michihiro, Motoya Masayo, Imai Koji, Yamakita Keisuke, Goto Takuma, Takahashi Kuniyuki, Maguchi Hiroyuki, Hirano Satoshi, Hokkaido Pancreatic Cancer Study Group (HOPS)	4. 巻 14
2. 論文標題 Clinical Outcomes of Biliary Drainage during a Neoadjuvant Therapy for Pancreatic Cancer: Metal versus Plastic Stents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gut and Liver	6. 最初と最後の頁 269 ~ 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5009/gnl18573	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 木村康利, 中村透, 林毅, 桑谷将城, 本谷雅代, 小野道洋, 山北圭介, 後藤拓磨, 他.
2. 発表標題 北海道内多施設共同研究における切除不能・局所進行膵癌の治療成績
3. 学会等名 第48回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河端秀賢, 佐藤裕基, 岡田哲弘, 林明宏, 後藤拓磨, 他.
2. 発表標題 巨大十二指腸乳頭部腺腫に 内視鏡的乳頭切除術を施行し得た1例
3. 学会等名 第115回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤裕基、矢崎康幸、櫻井達也、本田光則、後藤拓磨、他.
2. 発表標題 自然排虫例を中心とした 日本海裂頭条虫排虫例の検討
3. 学会等名 第121回日本消化器病学会北海道支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡田哲弘,後藤拓磨,他.
2. 発表標題 腹腔鏡下胆嚢摘出術により治癒し得た胆嚢出血の一例
3. 学会等名 第121回消化器病学会北海道支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mitsuhiro Sasaki, Hideki Ueno, Katsuhiko Omae, Takuma Goto, et al.
2. 発表標題 Risk factors for febrile neutropenia in unresectable/recurrent pancreatic cancer patients receiving FOLFIRINOX from JASPAC06 study.
3. 学会等名 EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 後藤拓磨, 他.
2. 発表標題 血清Exosome中microRNAを用いた 膵腫瘍診断に関する検討.
3. 学会等名 第1回北海道膵臓・胆道研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤裕基、後藤拓磨、他.
2. 発表標題 高齢者切除不能膵癌における筋肉量と栄養学的予後因子の検討
3. 学会等名 第121回消化器病学会北海道支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroki Sato, Takuma Goto, et al.
2. 発表標題 NEUROENDOCRINE CARCINOMA OF THE GALLBLADDER: PROGNOSTIC FACTORS AND OPTIMAL TREATMENT OPTIONS.
3. 学会等名 DDW2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤允洋, 林明宏, 佐藤裕基, 岡田哲弘, 河端秀賢, 後藤拓磨, 他.
2. 発表標題 急性膵炎を契機に診断に至った肺癌膵転移の一例.
3. 学会等名 第283回日本内科学会北海道支部例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 矢根圭、栗谷将城、吉田真誠、後藤拓磨、他.
2. 発表標題 膵体尾部癌に対する術前EUS-FNAの術後長期経過への影響.
3. 学会等名 第117回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会 プレジャー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 後藤拓磨, 他.
2. 発表標題 切除不能胆管癌に対する動注化学放射線療法 (AI+RT) の可能性.
3. 学会等名 第123回日本消化器病学会北海道支部例会 シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 D Sakai, M Kanai, S Kobayashi, H Eguchi, H Baba, S Seo, A takekomi, T Takayama, H Yamaue, M Sho, K Kamei, J Fujimoto, M Toyoda, J Shimizu, T Goto, et al, on behalf of Kansai Hepatobiliary Oncology Group(KHBO).
2. 発表標題 Randomized phase3 study of Gemcitabine, Cisplatin plus S-1(GCS) versus Gemcitabine, Cisplatin(GC) for Advanced Biliary Tract Cancer.
3. 学会等名 ESMO2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田哲弘、林 明宏、佐藤裕基、河端秀賢、後藤拓磨、他.
2. 発表標題 血漿遊離核酸を用いた膵癌早期診断の可能性.
3. 学会等名 JDDW2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林明宏, 後藤拓磨, 笹島順平, 他.
2. 発表標題 胆管外に脱落のない胆管プラスチックステント脱落による腸管穿孔の一例.
3. 学会等名 第118回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村康利, 中村透, 今村将史, 桑谷将城, 本谷雅代, 林毅, 山北圭介, 後藤拓磨, 他.
2. 発表標題 北海道膵癌研究グループ (HOPS) による切除不能膵癌の多施設調査研究.
3. 学会等名 第50回日本膵臓学会 ミニワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村透, 河上洋, 高橋邦幸, 木村康利, 林毅, 石渡裕俊, 本谷雅代, 後藤拓磨, 他.
2. 発表標題 切除可能膵癌に対する術前S-1補助療法の多施設共同第II相臨床試験.
3. 学会等名 第50回日本膵臓学会 シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村康利, 中村透, 林毅, 桑谷将城, 本谷雅代, 吉田真誠, 山北圭介, 後藤拓磨, 他.
2. 発表標題 MDCT診断による切除不能膵臓癌に対するconversion surgeryの臨床的有用性; 道内多施設研究 (HOPS UR 01)
3. 学会等名 第125回日本消化器病学会北海道支部例会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----