

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09226

研究課題名(和文) 胃前癌病変における癌/精巢抗原の発現と発癌の関連性の証明

研究課題名(英文) Proof of Correlation between Carcinoma/Testis Antigen Expression and Carcinogenesis in Gastric Precancerous Lesions

研究代表者

福山 隆 (Fukuyama, Takashi)

北里大学・北里大学メディカルセンター・室長補佐

研究者番号：10462251

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、臨床胃癌症例の胃の非腫瘍領域におけるKitakyushu lung cancer antigen-1 (KK-LC-1)の発現様式を解析し、各前癌病変における発癌の関連性を明らかにした。胃癌患者の胃の腫瘍部および非腫瘍部において、KK-LC-1の遺伝子発現率が高値であること(腫瘍部, 78%; 非腫瘍部, 58.5%)を明らかにした。非胃癌患者におけるKK-LC-1の発現率は7%と低く、胃がんの原因菌とされるHelicobacter pylori感染とは独立した発現様式を示した。さらに、わずか8例のKK-LC-1陽性非胃癌症例から2例の胃癌発症を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は前癌状態を見極めるための新たな標的分子の発見である。今までは、細胞の内的因子を用いたリスク診断予防策は存在しなかった。本研究成果は新たな分野のリスク診断、予防技術となる。近年がんに対する新たな治療技術開発が大きな進歩を遂げている。当該事象は社会的な観点から見ると、癌という疾患の予後の改善に貢献している。予後の改善という点では、がんを早期で発見することも同様な社会貢献となる。本研究課題の成果は、前癌状態を見極める新たな技術であることから、本技術を上市することで、がんの早期発見に寄与することができ、予後の改善に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we analyzed the expression pattern of Kitakyushu lung cancer antigen-1 (KK-LC-1) in the non-tumor region of the stomach in clinical gastric cancer cases and clarified its association with carcinogenesis in each precancerous lesion. We found that KK-LC-1 gene expression was elevated in tumor and non-tumor areas of the stomach of gastric cancer patients (tumor, 78%; non-tumor, 58.5%). The expression rate of KK-LC-1 in non-gastric cancer patients was as low as 7%, indicating a mode of expression independent of Helicobacter pylori infection, which is considered to be the causative agent of gastric cancer. Furthermore, two cases of gastric cancer were observed among only eight KK-LC-1-positive non-gastric cancer cases.

研究分野：腫瘍学

キーワード：前がん抗原

1. 研究開始当初の背景

< 癌/精巢抗原(Cancer/testis antigen, CTA)はがん特異的な免疫療法のターゲット >

CTAとは、あらゆるがん種に40%以下の割合で発現し、正常組織においては精巢、卵巣等生殖系組織以外では発現を認めないがん特異的分子である。それらの多くはCD8T細胞に認識されるペプチドを有しており、がん免疫療法の有望なターゲットとして扱われてきた。現在、がん免疫療法においてはPD-1阻害薬の奏功が認められており、その効果を増長するためにも、将来CTAのペプチドワクチン併用療法が期待されている(Stevanovic et al. *Science* 2017)。その一方で、CTAは生殖組織以外の正常組織では発現しないという特徴から、近年、がん診断の標的としても認められてきている(Futawatari, Fukuyama et al. *W. J. Gastroenterol.* 2017, 福山ほか 特許第6028253号)。

< 一部のCTAは前癌からも検出 >

さらに申請者は、胃癌患者の胃の非腫瘍部からもCTAが発現している領域が存在することを明らかにした(福山ほか 特許第6320447号)。胃癌患者の胃はgenetic/epigenetic alterationが蓄積されており、正常の胃とは異なる「前癌」として扱われている(Leodolter et al. *Clin. Trans. Gastroenterol.* 2015)。事実、CTAが発現している領域の多くは前癌のパラメーターの一つである腸上皮化生(intestinal metaplasia, IM)が生じていた(Fukuyama et al. *Scientific Rep.* 2018)。

2. 研究の目的

< 各 Abnormality level におけるCTAの発現の検証 >

本研究課題では、臨床胃癌症例の前癌病変領域におけるCTAの発現について検討する。本研究の遂行により、各前癌病変でのCTA発現率が明らかとなり、その発現率と胃癌発症率の関連性が明らかになる。

< 前癌病変におけるCTAと癌幹細胞の関連性の検証 >

CTAを発現している病変について、臨床癌成立(腫瘍塊形成能)の是非を検証する。この検証は、外科的切除術を行った胃癌症例のCTAの発現解析を行う。申請者は腫瘍塊を形成する前癌細胞には幹細胞能が備わっている可能性が高いという仮説を提唱した。そこで、CTA発現細胞の分布や割合について各種細胞との類似性を見極め、KK-LC-1発現細胞の詳細について検討する。

3. 研究の方法

前癌病変は担癌胃の非腫瘍領域に頻発する。その一方で、非担癌胃にも散見される。いずれの前癌病変も形態学的には差はない。しかし、genetic/epigenetic alterationに差が生じている(Nakajima et al. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2008)。本項では、担癌胃と非担癌胃の各前癌病変におけるCTAの発現の差を検証した。この差の証明により、形態病理学的特徴よりもCTAの発現が、前癌の指標としてより密接に関連していることが明らかになる。CTAが癌細胞ならびに生殖細胞で発現するという特徴に着目し、CTA発現前癌細胞は癌幹細胞および生殖幹細胞マーカーのいずれと共発現しているのか、もしくは、CTAはこれらの幹細胞マーカーとは独立した発現様式を示すのかを明らかにする。はじめに、申請者が保有している胃癌細胞株7株(CTA発現解析済み)について、上記幹細胞マーカーの遺伝子発現(qRT-PCR)ならびにタンパク質発現(Immunocytochemistry, IC)について解析し、胃癌細胞で検出可能な幹細胞マーカーを選定する。選定された幹細胞マーカーの前癌病変における発現をqRT-PCRならびにICにて解析する。胃癌における生殖幹細胞マーカーの発現検討については報告がなく、申請者がCTAの特性からヒントを得た仮説である。

4 . 研究成果

本研究課題では、臨床胃癌症例の胃の非腫瘍領域における Kitakyushu lung cancer antigen-1 (KK-LC-1)の発現様式を解析し、各前癌病変における発癌の関連性を明らかにした。胃癌患者の胃の腫瘍部および非腫瘍部において、KK-LC-1 の遺伝子発現率が高値であること（腫瘍部，78%；非腫瘍部，58.5%）を明らかにした。非胃癌患者における KK-LC-1 の発現率は7%と低く、胃癌の原因菌とされる *Helicobacter pylori* 感染とは独立した発現様式を示した。さらに、わずか8例の KK-LC-1 陽性非胃癌症例から2例の胃癌発症を認めた。KK-LC-1 に対するモノクローナル抗体(Kmab)を196クローン樹立し、そのうち、免疫組織化学染色(IHC)に適用することが可能な1クローンを選定した。当該 Kmab を用いて、腫瘍を含む胃組織の IHC を実施したところ、腫瘍細胞の他に正常胃粘膜組織における特異的な染色も観察された。その染色様式から神経内分泌系細胞であることが想定されたため、当該細胞マーカーによる染色との一致についてミラーセクションを用いて IHC を実施した。しかしながら、当該細胞と KK-LC-1 陽性細胞との一致は認められなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Yasuoka Yukiko, Izumi Yuichiro, Fukuyama Takashi, Omiya Haruki, Yamazaki Taiga, Uematsu Takayuki, Kobayashi Noritada, Shimada Yoshitaka, Nagaba Yasushi, Yamashita Tetsuro, Mukoyama Masashi, Sato Yuichi, Wall Susan M., Sands Jeff M., Takahashi Noriko, Kawahara Katsumasa, Nonoguchi Hiroshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Effects of Roxadustat on Erythropoietin Production in the Rat Body	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1119 ~ 1119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27031119	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 Yasuoka Yukiko, Izumi Yuichiro, Fukuyama Takashi, Inoue Hideki, Oshima Tomomi, Yamazaki Taiga, Uematsu Takayuki, Kobayashi Noritada, Shimada Yoshitaka, Nagaba Yasushi, Mukoyama Masashi, Sato Yuichi, Sands Jeff M, Kawahara Katsumasa, Nonoguchi Hiroshi	4. 巻 26
2. 論文標題 Effects of Angiotensin II on Erythropoietin Production in the Kidney and Liver	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 5399 ~ 5399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26175399	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 Ichiki Yoshinobu, Ueno Mari, Yanagi Shinya, Kanasaki Yoshiro, Goto Hidenori, Fukuyama Takashi, Mikami Shuji, Nakanishi Kozo, Ishida Tsuyoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 An analysis of the immunological tumor microenvironment of primary tumors and regional lymph nodes in squamous cell lung cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Lung Cancer Research	6. 最初と最後の頁 3520 ~ 3537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tlcr-21-479	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 Ichiki Yoshinobu, Fukuyama Takashi, Ohmiya Haruki, Ueno Mari, Yanagi Shinya, Kanasaki Yoshiro, Goto Hidenori, Mikami Shuji, Yamazaki Hitoshi, Nakanishi Kozo, Ishida Tsuyoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Relationship between Kita-Kyushu Lung Cancer antigen-1 expression and prognosis of cases with lung squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Cancer Research	6. 最初と最後の頁 5212 ~ 5221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tcr-21-1581	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 Ichiki Yoshinobu, Shigematsu Yoshiki, Baba Tetsuro, Shiota Hironobu, Fukuyama Takashi, Nagata Yoshika, So Tetsuya, Yasuda Manabu, Takenoyama Mitsuhiro, Yasumoto Kosei	4. 巻 111
2. 論文標題 Development of adoptive immunotherapy with KK LC 1 specific TCR transduced T cells against lung cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4021 ~ 4030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14612	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 該当する

1. 著者名 Ichiki Yoshinobu, Goto Hidenori, Fukuyama Takashi, Nakanishi Kozo	4. 巻 9
2. 論文標題 Should Lung-Sparing Surgery Be the Standard Procedure for Malignant Pleural Mesothelioma?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2153 ~ 2153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9072153	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 該当する

1. 著者名 Ichiki Yoshinobu, Fukuyama Takashi, Nakanishi Kozo	4. 巻 9
2. 論文標題 The prospect of combination therapy with immune checkpoint inhibitors and chemotherapy for squamous cell carcinoma of the lung	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Lung Cancer Research	6. 最初と最後の頁 811 ~ 815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tlcr.2020.01.14	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 該当する

1. 著者名 Yasuoka Yukiko, Fukuyama Takashi, Izumi Yuichiro, Nakayama Yushi, Inoue Hideki, Yanagita Kengo, Oshima Tomomi, Yamazaki Taiga, Uematsu Takayuki, Kobayashi Noritada, Shimada Yoshitaka, Nagaba Yasushi, Mukoyama Masashi, Yamashita Tetsuro, Sato Yuichi, Sands Jeff M., Kawahara Katsumasa, Nonoguchi Hiroshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Erythropoietin production by the kidney and the liver in response to severe hypoxia evaluated by Western blotting with deglycosylation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e14485- e14485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.14485	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 該当する

1. 著者名 Shida Akiko, Fukuyama Takashi, Futawatari Nobue, Omiya Haruki, Ichiki Yoshinobu, Yamashita Tetsuro, Nishi Yatsushi, Kobayash Noritada, Yamazaki Hitoshi, Watanabe Masahiko, Takahashi Yoshihito	4. 巻 26
2. 論文標題 Cancer/testis antigen, Kita-Kyushu lung cancer antigen-1 and ABCD stratification for diagnosing gastric cancers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 424 ~ 432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v26.i4.424	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 該当する

1. 著者名 Shida Akiko, Fukuyama Takashi, Futawatari Nobue, Omiya Haruki, Ichiki Yoshinobu, Yamashita Tetsuro, Nishi Yatsushi, Kobayash Noritada, Yamazaki Hitoshi, Watanabe Masahiko, Takahashi Yoshihito	4. 巻 26
2. 論文標題 Cancer/testis antigen, Kita-Kyushu lung cancer antigen-1 and ABCD stratification for diagnosing gastric cancers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 424 ~ 432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3748/wjg.v26.i4.424	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 TAKAHASHI YOSHIHITO, FUKUYAMA TAKASHI, FUTAWATARI NOBUE, ICHIKI YOSHINOBU, OHMIYA HARUKI, CHUMAN MOTOHIRO, YAMASHITA TETSURO, HIKI NAOKI, KUMAMOTO YUSUKE, YAMAZAKI HITOSHI, NONOGUCHI HIROSHI, NISHI YATSUSHI, KOBAYASHI NORITADA	4. 巻 39
2. 論文標題 Expression of Kita-Kyushu Lung Cancer Antigen-1 as Detected by a Novel Monoclonal Antibody in Gastric Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 6259 ~ 6263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13835	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 Ichiki Yoshinobu, Matsumiya Hiroki, Mori Masataka, Kanayama Masatoshi, Nabe Yusuke, Taira Akihiro, Shinohara Shinji, Goto Hidenori, Kuwata Taiji, Takenaka Masaru, Oka Soichi, Chikaishi Yasuhiro, Fukuyama Takashi, Imanishi Naoko, Yoneda Kazue, Kuroda Koji, Kobayashi Noritada, Nakanishi Kozo, Tanaka Fumihito	4. 巻 11
2. 論文標題 Recent topics of lung neuroendocrine tumors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Disease	6. 最初と最後の頁 E133 ~ E134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd.2019.08.40	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 近藤 康史, 福山 隆, 二渡 信江, 時任 崇聡, 中馬 基博, 千野 慎一郎, 中村 和徳, 久保 任史, 池永 誠, 小林 憲忠, 山崎 等, 高橋 禎人, 西 八嗣, 渡邊 昌彦
2. 発表標題 乳癌における癌/精巢抗原KK-LC-1のタンパク質発現についての検討乳癌における癌/精巢抗原KK-LC-1のタンパク質発現についての検討
3. 学会等名 第28回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 TAKASHI FUKUYAMA, YOSHIHITO TAKAHASHI, NOBUE FUTAWATARI, YOSHINOBU ICHIKI, MOTOHIRO CHUMAN, HITOSHI YAMAZAKI, NORITADA KOBAYASHI
2. 発表標題 Protein Expression of Kita-Kyushu Lung Cancer Antigen-1 as Detected by a Novel Monoclonal Antibody in Gastric Cancer
3. 学会等名 the 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association (JCA 2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中馬 基, 福山, 大塚 俊, 二渡 信, 市来 嘉, 時任 崇, 丸山 正, 中村, 内藤 正, 近藤 康, 高橋 禎, 小林 憲, 山崎, 西, 比企 直
2. 発表標題 癌/精巢抗原KK-LC-1は胃組織の前癌指標として有用である
3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会 2020年8月15日
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計4件

産業財産権の名称 MONOCLONAL ANTIBODY AND USE THEREOF	発明者 Fukuyama T, Ogi M, et al.	権利者 KITASATO INSTITUTE
産業財産権の種類、番号 特許、18879444.0-1111	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 MONOCLONAL ANTIBODY AND USE THEREOF	発明者 Fukuyama T, Ogi M, et al.	権利者 KITASATO INSTITUTE
産業財産権の種類、番号 特許、US16/763,386	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 18879444.0-1111 MONOCLONAL ANTIBODY AND USE THEREOF	発明者 Fukuyama T, Ogi M, et al.	権利者 KITASATO INSTITUTE
産業財産権の種類、番号 特許、1887944	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 US16/763,386 MONOCLONAL ANTIBODY AND USE THEREOF	発明者 Fukuyama T, Ogi M, et al.	権利者 KITASATO INSTITUTE
産業財産権の種類、番号 特許、US16/763,386	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------