

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07406

研究課題名(和文)メタボリック状態下でのクロマチン再構成因子異常のもたらす癌進行メカニズム

研究課題名(英文)Insufficient function of SWI/SNF in metabolic disorder-related cancer

研究代表者

竹内 保 (Takeuchi, Tamotsu)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50226990

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：ARID1Aはクロマチン再構成因子複合体のDNA結合を受け持つ因子であり、大腸癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌などの悪性腫瘍で発現低下が腫瘍発生、進行につながるクロマチン再構成メカニズム不全につながる事が報告されており、その発がんメカニズムを解明することが重要である。metabolic diseaseで発がん危険性が、高まる悪性腫瘍において、ARID1A遺伝子欠損、および、その機能不全が、もたらす分子メカニズムについて、分子病理学的、および臨床病理学的な検討を行った。その結果、ARID1A発現低下が、adiponectin-Tcadherin経路を障害しがん進行をもたらししていることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ARID1A発現低下がもたらす、がん進行に対して、adiponectin補充、とくに、そのhigh molecular weight分子の補充が、必要であることをみいだした。本研究は、いわゆるメタボリック障害が関連する癌で、adiponectinの重要性をARID1A変異発がんの観点から明らかにした。

研究成果の概要(英文)：ARID1A is a DNA binding element of chromatin remodeling complex, human equivalent to SWI/SNF complex. It has been well documented that insufficient expression of ARID1A or its function lead various carcinogenesis including that of colon cancer and breast cancer. It is interesting that these ARID1A related malignancy may be overlapped to so called metabolic-disease related cancers.

In the present study, we examined and unraveled that insufficient function of ARID1A was related to adiponectin, especially that of high molecular weight form, and T-cadherin, which is a receptor for high molecular weight adiponectin.

研究分野：人体病理

キーワード：ARID1A T-cadherin adiponectin

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ARID1A はクロマチン再構成因子複合体の DNA 結合を受け持つ因子であり、大腸癌、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌などの悪性腫瘍で発現低下が腫瘍発生、進行につながるクロマチン再構成メカニズム不全につながる事が報告されており、その発がんメカニズムを解明することが重要である。

メタボリック症候群は、新たな国民病として、その予防対策、制御が、喫緊の課題となっている。代謝への悪影響だけではなくメタボリック症候群は大腸癌、卵巣癌、子宮内膜癌、乳癌などの発癌リスクを高めることが報告されている。一方で卵巣癌、子宮内膜癌では高率にクロマチン再構成複合体因子である ARID1A 変異が、おこり、癌発生、進行に関与していることが明らかになっている。また、大腸癌や乳癌でも ARID1A 遺伝子変異が癌進行に関係していることも近年、明らかにされつつある。しかしながら、メタボリック症候群、肥満状態における癌発生、進行とクロマチン再構成機能異常との関係は、個別に研究・報告されてきたため、両者の知見は橋渡しされてこなかった。

### 2. 研究の目的

本研究は病理学的観点から、メタボリック症候群で ARID1A 発現不良が、乳癌、大腸癌進行にかかわるのかを明らかにすることを目的とした。すなわち乳癌、大腸癌などの Metabolic disease で発がん危険性が、高まる悪性腫瘍において、

### 3. 研究の方法

ARID1A 遺伝子欠損、および、その機能不全が、もたらす分子メカニズムについて、分子病学的、および臨床病理学的な検討を行った。

### 4. 研究成果

ARID1A 発現低下が、adiponectin-Tcadherin 経路を障害しがん進行をもたらしていることを見出した。

### 原著論文発表

1 : Iwata Y, Yasufuku I, Saigo C, Kito Y, Takeuchi T, Yoshida K. Anti-fibrotic properties of an adiponectin paralog protein, C1q/TNF-related protein 6 (CTRP6), in diffuse gastric adenocarcinoma. *J Cancer*. 2021 Jan 1;12(4):1161-1168. doi: 10.7150/jca.46765. PMID: 33442414; PMCID: PMC7797637.

2: Sakuratani T, Takeuchi T, Yasufuku I, Iwata Y, Saigo C, Kito Y, Yoshida K. Downregulation of ARID1A in gastric cancer cells: a putative protective molecular mechanism against the Harakiri-mediated apoptosis pathway. *Virchows Arch*. 2021 Mar;478(3):401-411. doi: 10.1007/s00428-020-02899-1. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32789692.

3 : Tanaka H, Saigo C, Iwata Y, Yasufuku I, Kito Y, Yoshida K, Takeuchi T. Human colorectal cancer-associated carbohydrate antigen on annexin A2 protein. *J Mol Med (Berl)*. 2021 Aug;99(8):1115-1123. doi: 10.1007/s00109-021-02077-z. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33904933.

4 : Hanamatsu Y, Saigo C, Kito Y, Takeuchi T. An obstructive role of NK cells on metastatic growth of clear-cell sarcoma cells in a xenopant murine model. *Mol Clin Oncol*. 2021 Jan;14(1):9. doi: 10.3892/mco.2020.2171. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33262889; PMCID: PMC7690248.

5 : Yasufuku I, Saigo C, Kito Y, Yoshida K, Takeuchi T. Prognostic significance of LDL receptor-related protein 1B in patients with gastric cancer. *J Mol Histol*. 2021 Apr;52(2):165-172. doi: 10.1007/s10735-020-09932-2. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33389427.

6 : Hasegawa M, Hanamatsu Y, Saigo C, Kito Y, Takeuchi T. Tumor suppressor effect of

an antibody on xenotransplanted sarcomatoid mesothelioma cells. *Thorac Cancer*. 2022 Sep;13(18):2566-2573. doi: 10.1111/1759-7714.14591. Epub 2022 Aug 2. PMID: 35916358; PMCID: PMC9475231.

7 : Niwa R, Hanamatsu Y, Kito Y, Saigo C, Takeuchi T. Experimental model of micronodular thymic neoplasm with lymphoid stroma. *Thorac Cancer*. 2023 Feb;14(4):357-362. doi: 10.1111/1759-7714.14716. Epub 2022 Dec 16. PMID: 36524622; PMCID: PMC9891860.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Tanaka H, Saigo C, Iwata Y, Yasufuku I, Kito Y, Yoshida K, Takeuchi T.	4. 巻 99
2. 論文標題 Human colorectal cancer-associated carbohydrate antigen on annexin A2 protein.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Mol Med (Berl).	6. 最初と最後の頁 1115-1123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00109-021-02077-z.	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 Yasufuku I, Saigo C, Kito Y, Yoshida K, Takeuchi T.	4. 巻 52
2. 論文標題 Prognostic significance of LDL receptor-related protein 1B in patients with gastric cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Mol Histol.	6. 最初と最後の頁 165-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10735-020-09932-2.	査読の有無 有
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 Iwata Y, Yasufuku I, Saigo C, Kito Y, Takeuchi T, Yoshida K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Anti-fibrotic properties of an adiponectin paralog protein, C1q/TNF-related protein 6 (CTRP6), in diffuse gastric adenocarcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cancer.	6. 最初と最後の頁 1161-1168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/jca.46765.	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 Hano K, Hatano K, Saigo C, Kito Y, Shibata T, Takeuchi T.	4. 巻 29
2. 論文標題 Combination of Clptm1L and TMEM207 Expression as a Robust Prognostic Marker in Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Oral Health.	6. 最初と最後の頁 638213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/froh.2021.638213.	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 Sakuratani T, Takeuchi T, Yasufuku I, Iwata Y, Saigo C, Kito Y, Yoshida K.	4. 巻 478
2. 論文標題 Downregulation of ARID1A in gastric cancer cells: a putative protective molecular mechanism against the Harakiri-mediated apoptosis pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virchows Arch.	6. 最初と最後の頁 401-411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-020-02899-1	査読の有無 有
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 Hatano K, Saigo C, Kito Y, Shibata T, Takeuchi T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Overexpression of JAG2 is related to poor outcomes in oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Dent Res.	6. 最初と最後の頁 174-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cre2.267.	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 Sakuratani T, Takeuchi T, Yasufuku I, Iwata Y, Saigo C, Kito Y, Yoshida K.	4. 巻 478
2. 論文標題 Downregulation of ARID1A in gastric cancer cells: a putative protective molecular mechanism against the Harakiri-mediated apoptosis pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Virchows Arch.	6. 最初と最後の頁 401-411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00428-020-02899-1.	査読の有無 有
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 Hanamatsu Y, Saigo C, Kito Y, Takeuchi T.	4. 巻 14
2. 論文標題 An obstructive role of NK cells on metastatic growth of clear-cell sarcoma cells in a xenoplant murine model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2020.2171	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 Yasufuku I, Saigo C, Kito Y, Yoshida K, Takeuchi T.	4. 巻 52
2. 論文標題 Prognostic significance of LDL receptor-related protein 1B in patients with gastric cancer..	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Mol Histol	6. 最初と最後の頁 165-172.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10735-020-09932-2.	査読の有無 有
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 Iwata Y, Yasufuku I, Saigo C, Kito Y, Takeuchi T, Yoshida K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Anti-fibrotic properties of an adiponectin paralog protein, C1q/TNF-related protein 6 (CTRP6), in diffuse gastric adenocarcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cancer.	6. 最初と最後の頁 1161-1168.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/jca.46765.	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0件

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

#### 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
---------	---------