

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16170

研究課題名（和文）IBD関連腫瘍におけるSATB2発現に関与する分子生物学的メカニズムの探索

研究課題名（英文）Exploring molecular biological mechanisms involved in SATB2 expression in IBD-related neoplasms

研究代表者

岩谷 舞（Iwaya, Mai）

信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・講師

研究者番号：70850361

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）：炎症性腸疾患を背景とする腸炎関連大腸癌(CAC)における形態学的所見と分子生物学的態度の相関を明らかとする為、免疫組織学的検討、RNAシーケンス及びDNAメチル化解析を行った。CACでは大腸特異的マーカーであるSATB2が陰転化することが知られているが、SATB2陰性CACと陽性CACでは約600個の発現変動遺伝子がある事やSATB2遺伝子のプロモーター領域のメチル化パターンを明らかとした。CACは胃型形質を発現する事から、CACでは有意にClaudin18.2が発現する事を明らかとし、抗Claudin 18.2モノクローナル抗体であるzolbetuximabの治療適応をなる可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸炎関連大腸癌（CAC）において、SATB2の陰転化が予後と相関する可能性が示されているが、SATB2陽性例と陰性例で、複数の遺伝子において有意に発現量が異なる事を明らかとし、CACにおいてSATB2が特異なバイオマーカーであることを検証した。今後、SATB2陰転化機序を明らかとすることで、CACの病態についてより迫れる可能性が高まった。また、CACでは散発性大腸癌と比して有意にClaudin18.2を発現している事を明らかとし、抗Claudin18.2抗体であるzolbetuximabがCACにおける治療選択肢となり得る可能性を示唆した。

研究成果の概要（英文）：To clarify the correlation between morphological and molecular biological findings in inflammatory bowel disease-associated carcinomas (CACs), immunohistochemical analysis, RNA sequencing, and DNA methylation analysis were performed. We found SATB2-negative CAC and SATB2-positive CAC have approximately 600 differentially expressed genes, and analyzed methylation patterns in the promoter region of the SATB2 gene. CAC tends to show gastric phenotype and we found that CAC significantly expresses Claudin 18.2. The findings suggest that CACs might be a candidate for zolbetuximab, an anti-Claudin 18.2 monoclonal antibody therapy

研究分野：人体病理

キーワード：炎症性腸疾患 大腸癌 SATB2 炎症性発癌 Claudin 18.2

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease : IBD) は潰瘍性大腸炎とクローン病に大別され、長期にわたり再燃を繰り返す大腸粘膜の活動性炎症を原因とする大腸癌 (腸炎関連大腸癌 Colitis associated colorectal carcinoma : CAC) の発生リスクが高まる事が知られている。CAC は散発性大腸癌 (sporadic colorectal carcinoma: sporadic CRC) と比して非常に多彩な組織像を呈する事が知られており、その発生メカニズムは持続性の炎症や繰り返される粘膜障害に伴う遺伝子変異と密接に関連していると考えられている。CAC では sporadic CRC で高頻度に認められる APC 変異の頻度が低く、sporadic CRC では稀な IDH1 変異等の頻度が高いと報告されている。

CAC の前癌病変である Colitis associated dysplasia (CAD) の病理組織学的評価には Riddell 分類が広く用いられており、IBD を背景とする大腸粘膜は Negative for dysplasia, Indefinite for dysplasia, Low grade dysplasia, High grade dysplasia に分類されている。しかしながら IBD における多段階発癌の機序は「異型度が増すごとに発癌リスクが高まる」という上記組織分類の想定とは異なり、Negative ないし Indefinite for dysplasia に相当する組織像でも浸潤癌の一部をみている場合がある。2017 年に Harpaz らは組織形態学所見に基づいて CAD を通常腺腫様と非通常腺腫様(6 亜型)に分類した。しかしながら、本分類の CAD サブタイプ別の免疫組織学的、分子生物学的差異は未だ不明である。

申請者らは CAC、CAD の臨床病理学的特徴を探索するための検討を行ってきたが、大腸上皮に特異的な核内抗原である SATB2 が重要な役割を担っている可能性を見出した。特に、SATB2 は大腸癌の約 85% で陽性像を呈すると報告されているが、申請者らの CAC における検討では、わずか 43% で陽性像を呈するのみであった。SATB2 陰性 CAC は陽性 CAC と比して有意にリンパ節転移が高い事が明らかとなり、CAC において SATB2 発現の消失は予後を左右する重要な因子となる可能性が示唆された(Iwaya M. Mod Pathol. 2019 Jun;32:884-892, PMID 30710095)。また、CAD を Harpaz らの新分類を用いて分類し、SATB2 と p53 の免疫染色態度を比較検討したところ、通常腺腫様の CAD では SATB2 発現は保持されており、p53 は変異パターンを呈さなかったのに対し、非腺腫様 CAD では有意に SATB 発現の消失と p53 変異パターン発現の頻度が高いことを明らかとした (USCAP (United States and Canadian Academy of Pathology) 108th Annual Meeting, 2019)。

2. 研究の目的

CAC における組織形態学的所見と遺伝子発現やメチル化などの分子生物学的態度の相関を明らかとし、日常病理診断において施行可能な免疫染色 SATB2 発現消失の分子生物学的機序を解明する。また、CAC の予後に関与するないし治療に寄与しうる遺伝子発現を検出し、組織学的所見との相関を見出すことである。

3. 研究の方法

外科的切除された CAC 症例と、コントロール群である散発性大腸癌症例とで免疫組織学的な比較検討を行う。また CAC 症例において、SATB2 陽性例と SATB2 陰性例とで mRNA 発現や SATB2 遺伝子プロモーター領域のメチル化解析を施行する。

4. 研究成果

SATB2 陰性 CAC、SATB2 陽性 CAC を抽出して RNA-sequence(NGS)を施行し、遺伝子発現についての比較検討を行ったところ、SATB2 陰性例と陽性例では約 600 個の発現変動遺伝子が確認された。主成分解析でも SATB2 陰性例と陽性例では異なる特徴を有する事を明らかとした。エンリッチメント解析で検出された結果について、追加検索中である。また、SATB2 陰転化にメチル化が関与している可能性を考え、DNA メチル化解析を施行したところ、SATB2 陽性例、陰性例におけるメチル化パターンが明らかとなり、現在もその現象について検討を行っている。

SATB2 陰転化は前癌病変である CAD からみられる現象であることを踏まえ、SATB2 陽性 CAD と SATB2 陰性 CAD における遺伝子発現についての解析準備を進めている。

CAC では大腸バイオマーカーである SATB2 が有意に陰転化し、胃型形質ムチンである MUC5AC が高発現する、という自身のこれまでの検討を元に、CAC における胃上皮分化に着目し、胃癌等で高発現する claudin18.2(CLDN18.2)(胃上皮に特異的な接着分子)の発現が CAC では散発性大腸癌と比して有意に亢進している事を明らかとし、CAC が CLDN18.2 に対する分子標的治療の候補となる可能性を示した。Claudin18 の isoform 1, 2 を FFPE 検体から RT-PCR によって検出する方法も構築した(Iwaya et. al. Histopathology. 2021 Aug;79(2):227-237)。また、サーベイランスが困難であることから進行癌として発見されることの多いクローン病関連小腸癌においても、CLDN18.2 が高頻度に発現していることを明らかとした(USCAP 112th Annual Meeting, 2023 年)。2024 年 3 月に本邦において抗 CLDN18.2 モノクローナル抗体である zolbetuximab が局所進行性または転移性胃腺癌および食道胃接合部腺癌の治療薬として薬事

承認を受けており、今後実臨床において zolbetuximab が CAC の治療選択肢に挙がる可能性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Mai Iwaya, Yuichiro Hayashi, Yasuhiro Sakai, Akihiko Yoshizawa, Yugo Iwaya, Takeshi Uehara, Masanobu Kitagawa, Masashi Fukayama, Kensaku Mori, Hiroyoshi Ota	4. 巻 98
2. 論文標題 Artificial intelligence for evaluating the risk of gastric cancer: reliable detection and scoring of intestinal metaplasia with deep learning algorithms	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Gastrointestinal endoscopy	6. 最初と最後の頁 925-933
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.gie.2023.06.056.	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 Hisanori Matoba, Mai Iwaya, Yoshiko Sato, Noriyasu Kobayashi, Haruka Takemura, Yusuke Kouno, Ayumi Karasawa, Jun Nakayama	4. 巻 73
2. 論文標題 Increased GS-II lectin binding and SATB2 downregulation are biological features for sessile serrated lesions and microvesicular hyperplastic polyps	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 246-254
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pin.13321.	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 Dai Kishida, Ryosuke Hara, Takanori Ichikawa, Mai Iwaya, Yasuhiro Shimojima, Yoshiki Sekijima	4. 巻 27
2. 論文標題 Case report: Successful treatment with canakinumab of a patient with active ileitis associated with familial Mediterranean fever	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 e15006
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1756-185X.15006.	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 Ryo Kanai, Takeshi Uehara, Takahiro Yoshizawa, Masato Kamakura, Tomoyuki Nakajima, Yasuhiro Kinugawa, Mai Iwaya, Shiho Asaka, Masato Kitazawa, Tadanobu Nagaya, Hiroyoshi Ota	4. 巻 23
2. 論文標題 ARL4C is associated with epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC cancer	6. 最初と最後の頁 478
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12885-023-10958-4.	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 Shingo Kurasawa, Tomomitsu Sado, Sawako Kato, Mai Iwaya, Yoshiko Nakayama	4. 巻 65
2. 論文標題 Serum positivity of serum anti-tissue transglutaminase immunoglobulin A antibodies in Japanese children with inflammatory bowel disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatric International	6. 最初と最後の頁 e15485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15485.	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 Iwaya M, Kobayashi S, Nakayama Y, Kato S, Kurasawa S, Sado T, Iwaya Y, Uehara T, Ota H.	4. 巻 19
2. 論文標題 Number and distribution of eosinophils and lymphocytes in the Japanese pediatric gastrointestinal tract: in search of a definition for "abnormally increased eosinophils"	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 World Journal of Pediatrics	6. 最初と最後の頁 251-260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12519-022-00646-x. Epub 2022 Nov 27.	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 Iwaya M, Hayashi H, Nakajima T, Matsuda K, Kinugawa Y, Tobe Y, Tateishi Y, Iwaya Y, Uehara T, Ota H	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Colitis-associated colorectal adenocarcinomas frequently express claudin 18 isoform 2: Implications for claudin 18.2 monoclonal antibody therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Histopathology	6. 最初と最後の頁 Online ahead
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/his.14358	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 Iwaya M, Ota H, Nakajima T, Uehara T, Riddell R, Conner J.	4. 巻 Feb 4;21(1):119
2. 論文標題 Most colitis associated carcinomas lack expression of LGR5: a preliminary study with implications for unique pathways of carcinogenesis compared to sporadic colorectal carcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 Feb 4;21(1):119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-021-07835-3	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

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岩谷舞
2. 発表標題 炎症性腸疾患（IBD）関連腫瘍に対する組織学的アプローチについて
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 岩谷舞
2. 発表標題 Clinicopathological analysis of inflammatory bowel disease associated neoplasms and mutual understanding of the histological assessment of the gastrointestinal tract between Japan and Western countries
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Mai Iwaya, Makoto Kodama, Keiko Abe, Kahoko Maeda, Tomoyuki Nakajima, Takeshi Uehara, Hiroyoshi Ota
2. 発表標題 Crohn's Disease Associated Small Bowel Neoplasms Retain Cadherin 17 Expression with Occasional Co expression of Claudin 18: Implications for Tumor Targeted Immunotherapies
3. 学会等名 USCAP (United States and Canadian Academy of Pathology) 112th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩谷 舞、小林 翔太、中山 佳子、加藤 沢子、倉沢 伸吾、上原 剛、太田 浩良
2. 発表標題 日本人小児消化管における相対的正常好酸球数について
3. 学会等名 第111回 病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩谷舞、林宏行、中嶋智之、松田和之、衣川康弘、戸部陽介、立石陽子、上原剛、太田浩良
2. 発表標題 腸炎関連大腸癌は高頻度にCLDN18.2を発現する：抗CLDN18.2モノクローナル抗体治療の可能性について
3. 学会等名 日本病理学会 総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Iwaya M, Ota H, Riddell R, Conner J.
2. 発表標題 Loss of SATB2 expression in a subset of IBD associated neoplasm and its clinicopathological significance
3. 学会等名 日本病理学会 総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

これまでのIBD関連の検討の成果により、第112回日本病理学会総会にて学術奨励賞を受賞した。

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
---------	---------