

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 27 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590722

研究課題名（和文） DNAの修復機構をマーカーとした新しいインターフェロン治療の開発

研究課題名（英文） Development of new IFN-strategy that based on DNA repair mechanism

研究代表者

大越 章吾（OHKOSHI SHOGO）

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：70231199

研究成果の概要（和文）：

本研究は、臨床使用されているインターフェロン(IFN)のなかで、肝癌を最も強く予防できる可能性が明らかになってきたIFN β （ベータ）の発癌防御機構を解析し、実効性の高い予防医療を確立することを目的とした。我々は代表的ながん抑制遺伝子であるcyclin-dependent kinase (CDK) inhibitor (p21) の発現異常が、肝がん発症とその予防の鍵を握る遺伝子であることを明らかにした。更に我々は、IFN- β がp21の細胞内局在を核優位な局在に変化させることによって、本来の細胞増殖抑制作用を回復させて、肝発癌予防に関与することを見出した。（Liver International 2013, In press）。このように、本研究によって、B型肝炎ウイルスによってもたらされる肝細胞内でのp21の発現異常が、最終的に肝発癌を誘発する1つの機構であると考えられた。またIFN- β は、このような分子機構の抑制によって発癌を予防することが示唆され、臨床応用への道筋が開かれたと考えられる。

研究成果の概要（英文）：

The aim of this study is to clarify the molecular mechanisms of preventive effect of IFN-beta for the occurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) and to establish the strategy of chemoprevention of HCC. We found that aberrant expression of p21, that was a known cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitor, was a key mechanism for hepatocarcinogenesis and its prevention. IFN-beta shifted cytoplasmic p21, which was oncogenic, to nucleus, making them to exert original anti-proliferative function. We may explore this anti-cancer mechanism of IFN-beta in order to apply to clinical studies.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2700,000	810,000	3,510,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：肝臓学

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌は日本人の癌死の4位であり、健康上の非常に重要な問題である。そのほとんどはHBVやHCVの慢性感染が原因となる。インターフェロンはこれらの肝炎ウイルスの制圧の主役である薬剤であるが、ウイルスを完全に排除した場合は別として、少量長期投与などを行った場合には、真に肝細胞癌の抑制作用があるのか否かに関しては依然不明である。

2. 研究の目的

本研究は、臨床使用されているインターフェロン(IFN)のなかで、肝癌を最も強く予防できる可能性が明らかになってきたIFN β (ベータ)の発癌防御機構を解析し、実効性の高い予防医療を確立することを目的とする。さらにその臨床上の意義は、評価の定まらないIFN少量持続投与に明確な理論をもたらすことができ、より効果の高い治療法を提供できる可能性にある。

3. 研究の方法

まず初年度(平成22年)は、①これまでの予備実験で明らかになったIFN β によるATM経路活性化の原因を、シグナル阻害剤を用いた培養実験で解析する。②同時に、IFN β の発癌予防作用に癌抑制遺伝子p21が関与しているのか調べるため、p21のsiRNA導入細胞をIFN β 刺激して、癌関連遺伝子・細胞増殖度などを観察する。これら基礎解析の終了後、次年度(平成23-24年)からは、③IFN β を投与した肝癌モデルを、癌予防成功群と失敗群に分け、初年度実験①②で見いだしたATM経路関連因子のうちでIFN治療効果の予測マーカーとして有用な候補を選ぶ。④次にIFN少量長期投与されたヒト組織を用いて、動物実験で候補に挙げられたIFN治療効果予測マーカーが、臨床応用が可能なのかを検討する。最後、⑤肝癌モデルに様々なスケジュールでIFN β を投与してp21、ATM経路・発癌率を観察して、最も効果が高い可能性のある治療を立案する

4. 研究成果

我々は代表的ながん抑制遺伝子であるcyclin-dependent kinase (CDK) inhibitor (p21)の発現異常が、肝がん発症とその予防の鍵を握る遺伝子であることを明らかにした。更に我々は、IFN- β がp21の細胞内局在を核優位な局在に変化させることによ

って、本来の細胞増殖抑制作用を回復させて、肝発癌予防に関与することを見出した。(Liver International 2013, Inpress)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

(1) **Characterization of elevated alanine aminotransferase levels during pegylated-interferon α -2b plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C.** Aoki YH, Ohkoshi S, Yamagiwa S, Yano M, Takahashi H, Waguri N, Igarashi K, Sugitani S, Takahashi T, Ishikawa T, Kamimura T, Wakabayashi H, Watanabe T, Matsuda Y, Nomoto M, Aoyagi Y. Hepatol Res. 2011 Feb;41(2):118-25.

(2) **A case with chronic hepatitis C who developed liver cirrhosis due to liver dysfunction caused by pegylated interferon plus ribavirin treatment despite negativity of serum HCV RNA, during therapy.** Ohkoshi S, Morita S, Tanaka Y, Yano M, Takeuchi M, Takahashi H, Ikeda H, Yamagiwa S, Matsuda Y, Nomoto M, Aoyagi Y. Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi. 2011 Feb;108(2):267-74. Japanese.

(3) **Multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma with nonalcoholic steatohepatitis.** Kawai H, Nomoto M, Suda T, Kamimura K, Tsuchiya A, Tamura Y, Yano M, Takamura M, Igarashi M, Wakai T, Yamagiwa S, Matsuda Y, Ohkoshi S, Kurosaki I, Shirai Y, Okada M, Aoyagi Y. World J Hepatol. 2011 Jan 27;3(1):15-23.

(4) **Failure to achieve 2-log₁₀ viral decrease in first four weeks of peg-IFN α -2b plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C with genotype 1b**

and high viral titer is useful in predicting non-response: evaluation of response-guided therapy. Ohkoshi S, Yamagiwa S, Yano M, Takahashi H, Aoki YH, Waguri N, Igarashi K, Sugitani S, Takahashi T, Ishikawa T, Kamimura T, Wakabayashi H, Watanabe T, Matsuda Y, Aoyagi Y. Hepatogastroenterology. 2011 May-Jun;58(107-108):965-70.

(5)Blockade of ataxia telangiectasia mutated sensitizes hepatoma cell lines to sorafenib by interfering with Akt signaling. Fujimaki S, Matsuda Y, Wakai T, Sanpei A, Kubota M, Takamura M, Yamagiwa S, Yano M, Ohkoshi S, Aoyagi Y. Cancer Lett. 2012 Jun 1;319(1):98-108.

(6)Hepatitis B virus X induces cell proliferation in the hepatocarcinogenesis via up-regulation of cytoplasmic p21 expression. Yano M, Ohkoshi S, Aoki YH, Takahashi H, Kurita S, Yamazaki K, Suzuki K, Yamagiwa S, Sanpei A, Fujimaki S, Wakai T, Kudo SE, Matsuda Y, Aoyagi Y. Liver Int. 2013 Mar 23.

[学会発表] (計5件)

(1)HBx 誘導性肝発癌に対する IFN- β の制御機構の分子学的解析 矢野 雅彦 (新潟大学 大学院医歯学総合研究科消化器内科学), 大越 章吾, 青木洋平, 山崎 和秀, 栗田 聡, 鈴木 健太, 三瓶 歩, 松田 康伸, 青柳 豊 日本肝臓学会総会 2010

(2)DNA 傷害修復因子 ATM による肝癌細胞の細胞死抑制機構の解析 藤巻 隼 (新潟大学 医学部保健学科検査技術科学専攻消化器内科学), 松田 康伸, 矢野 雅彦, 大越 章吾, 若井 俊文, 白井 良夫, 三瓶 歩, 平野 茂樹 日本肝臓学会総会 2011

(3)C 型慢性肝炎とインスリン抵抗性因子 RBP4 RBP4 はインターフェロン治療抵抗性をもたらす 高橋 弘道 (新潟大学 大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野), 大越 章吾, 矢野 雅彦, 山際 訓, 松田 康伸, 池田 正徳, 加藤 宣之, 青柳 豊 日本肝臓学会総会 2012. 6. 7~8 金沢

(4)p21 細胞内局在制御による IFN- β のシスプラチン制癌効果増強機構 矢野 雅彦 (昭和大学横浜市北部病院 消化器センター), 大越 章吾, 高橋 弘道, 藤巻 隼, 松田 康伸, 青柳 豊, 工藤 進英 日本肝臓学会総会 2012. 6. 7~8 金沢

(5)Retinol Binding Protein 4 induces interferon resistance in cells and it'

s serum levels can be a good marker to predict SVR in chronic hepatitis C patients treated by PegIFN/ RIB Ohkoshi S 全米肝臓学会総会 (口演) 2012. 11. 9~13 Boston

[図書] (計0件)

[産業財産権]
○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等
大学のホームページに掲載予定

6. 研究組織

(1)研究代表者
大越 章吾 (OHKOSHI SHOGO)
昭和大学・医学部・講師
研究者番号: 70231199

(2)研究分担者
松田 康伸 (MATSUDA YASUNOBU)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号: 40334669

山際 訓 (YAMAGIWA SATOSHI)
新潟大学・医歯学総合病院・助教
研究者番号: 10419327

矢野 雅彦 (YANO MASAHIKO)
昭和大学・医学部・助教
研究者番号: 70529693

