

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5月28日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591456

研究課題名（和文） 外科侵襲後の癌進展における血管内皮前駆細胞の役割

研究課題名（英文） The mobilization and recruitment of endothelial progenitor cells contribute to acceleration of tumor growth after surgery

研究代表者

榎 忠彦 (ENOKI TADAHIKO)

山口大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：80311819

研究成果の概要（和文）：

背部に皮下腫瘍を作製したマウスに対して胃切開術を行ったところ、腫瘍体積が約2倍に増大し、腫瘍組織内に集積した骨髄由来幹細胞（BMSCs）数が有意に増加した。さらに CXCR4 拮抗薬である AMD3100 を投与したところ、腫瘍組織内へ集積する BMSCs 数が有意に減少し、術後の腫瘍の増殖能の増大も抑制された。胃癌手術症例における術後の末梢血への BMSCs の動員と末梢血中の VEGF 濃度を検討したところ、術前と比較して術後では、末梢血中の VEGF 濃度は上昇したが、末梢血中への BMSCs の動員は増加しなかった。

研究成果の概要（英文）：

Using an established tumor model in mice, we performed open gastrotomy. After gastrotomy, the tumor volume was almost double in mice, and then the number of bone marrow-derived stem cells (BMSCs) found in tumor tissue significantly increased in mice. Furthermore, administration of AMD3100, a known as CXCR4 antagonist significantly inhibited the recruitment of BMSCs and negated the acceleration in tumor growth after surgery. In clinical practice, we examined the recruitment of BMSCs and the concentration of VEGF in the peripheral blood after surgery in gastric cancer patients. The concentration of VEGF in the peripheral blood was higher than that before surgery, whereas the recruitment of BMSCs to the peripheral blood after surgery didn't increase.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、消化器外科学

キーワード：手術侵襲 血管内皮前駆細胞

1. 研究開始当初の背景

現段階では胃癌を含めて多くの固形癌は、外科的切除が唯一の根治的治療法である。早期癌に対しては、臓器の切除範囲や皮膚切開創を縮小した低侵襲手術が行われ、良好な長期成績が得られている。一方で、標準開胸あるいは開腹を要する局所進行癌手術の成績はいまだ満足すべきものではなく、術後化学放射線治療の併用による再発予防効果も必ずしも十分とはいえない。これまでの基礎研究や臨床研究から、外科的侵襲を伴った原発巣切除により、サイトカインの放出や免疫機能の低下を惹起し癌の進展に寄与することが示されている。しかしながら、臨床における検証は十分とはいえず、その機序についても完全には明らかにされていないのが現状である。そのため、外科手術後の癌の進展に関わる原因の究明と治療法の開発が急務であると思われる。

2. 研究の目的

(1) 手術侵襲により EPC など骨髄由来幹細胞 (BMSCs) の動員に寄与するサイトカインが放出され、BMSCs が末梢血中に動員されるか否かを検討する。

(2) 手術侵襲により動員された EPC や BMSCs が癌組織に集積することで癌が進展するか否か、さらにそのメカニズムは血管新生などによるものか否かを検討する。

(3) CXCR4 拮抗薬 (AMD3100) を使用して、EPC や BMSCs の動態を制御することにより、手術侵襲後の癌の進展を抑制できるか否かを検討する。

3. 研究の方法

(1) マウス腫瘍モデルを用いて、手術侵襲によって動員された EPC および BMSCs が癌進展に及ぼす影響について調べる。

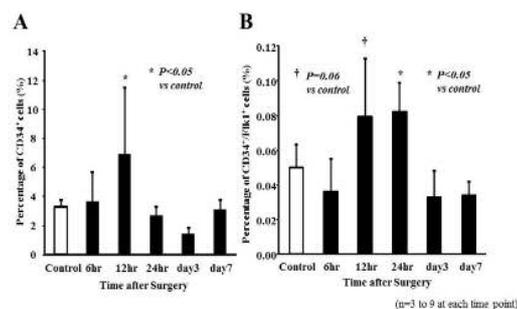
(2) 組織学的評価により、癌進展の機序について検討する。さらに、EPC および BMSCs の制御による癌進展の抑制効果とその機序を調べる。

(3) 胃癌患者を対象とし、手術前後の末梢血中のサイトカインと EPC および BMSCs を経時的に測定することによって、動員の有無とその特徴を明らかにする。

4. 研究成果

(1) マウスに対して胃切開術を行ったところ、骨髄から末梢血中に BMSCs が動員された。(図 1)

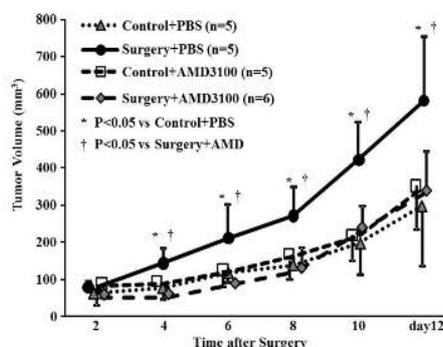
Mobilization of BMSCs after surgery



(図 1)

(2) マウスにおける造腫瘍性が手術侵襲により増大した。また CXCR4 拮抗薬である AMD3100 を投与したところ、手術侵襲による造腫瘍性の増大が抑制された。(図 2)

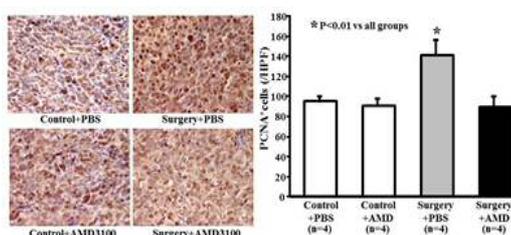
Tumor Volume



(図 2)

(3) 手術侵襲により腫瘍細胞の増殖能 (PCNA 陽性細胞数) が亢進した。また CXCR4 拮抗薬である AMD3100 を投与したところ、増殖能が抑制された。(図 3)

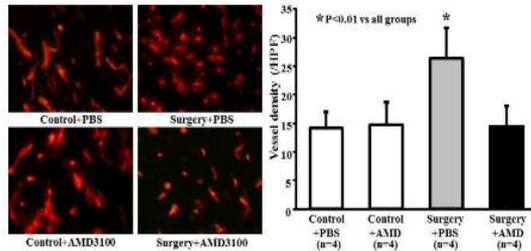
Proliferation



(図 3)

(4) 手術侵襲により腫瘍内の血管新生が亢進した。CXCR4 拮抗薬である AMD3100 を投与したところ、血管新生が抑制された。(図 4)

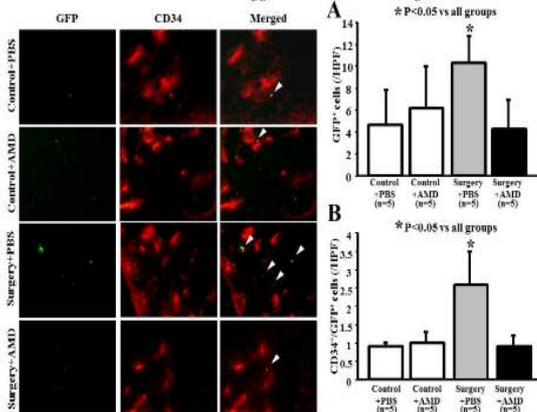
Microvessel Density



(図 4)

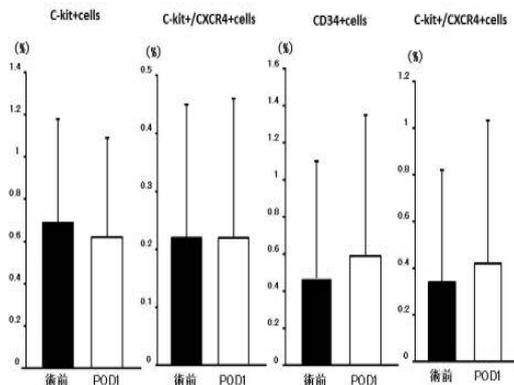
(5) 手術侵襲により腫瘍内に BMSCs が集積した。CXCR4 拮抗薬である AMD3100 を投与したところ、BMSCs の集積が阻害された。(図 5)

Recruitment and Differentiation of BMSCs



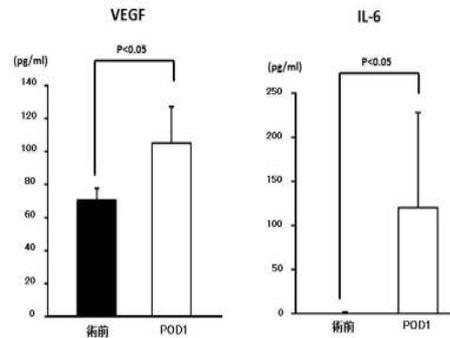
(図 5)

(6) 当科で摘出された胃癌手術症例 (n=11) において、手術翌日に末梢血中の BMSCs の動員の増加は認められなかった。(図 6)



(図 6)

(7) 当科で摘出された胃癌手術症例 (n=11) において、手術翌日に末梢血中の IL-6 と VEGF 濃度が上昇した (p<0.05)。(図 7)



(図 7)

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 1 件)

① Yoshihiro Takemoto, Tao-Sheng Li, Masayuki Kubo, Mako Ohshima, Kazuhiro Ueda, Eijirou Harada, Tadahiko Enoki, Mariko Okamoto, Yoichi Mizukami, Tomoaki Murata, Kimikazu Hamano, Operative injury accelerates tumor growth by inducing mobilization and recruitment of bone marrow-derived stem cells, SURGERY, 査読有, 149 巻, 2011, 792-800

[学会発表] (計 2 件)

① Yoshihiro Takemoto, Surgical injury accelerates tumor growth by inducing the mobilization and recruitment of bone marrow-derived stem cells, INTERNATIONAL SURGICAL WEEK ISW 2011, 2011/8/30, Pacifico Yokohama, Yokohama

② Yoshihiro Takemoto, The mobilization and recruitment of bone marrow-derived stem cells contributes to acceleration of tumor growth after surgery, American Association for Cancer Research 102nd ANNUAL MEETING, 2011/4/6, Florida USA

[その他]

ホームページ等

山口大学大学院器官病態外科

<http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~surg-1/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

榎 忠彦 (ENOKI TADAHIKO)
山口大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：80311819

(2)研究分担者

上田 和弘 (UEDA KAZUHIRO)
山口大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：90420520

(3)研究協力者

竹本 圭宏 (TAKEMOTO YOSHIHIRO)
山口大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：50622213