

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590406

研究課題名(和文) 発癌における炎症性微小環境を調節する新規ケモカイン受容体バリエーションの解析

研究課題名(英文) Analysis of novel chemokine receptor variant in cancer-associated inflammatory micro environment

研究代表者

古屋 充子 (Furuya, Mitsuko)

横浜市立大学・医学部・准教授

研究者番号：10361445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：子宮内膜症合併卵巣癌(endometriosis-associated ovarian cancer; EAOC)でIFN-g 誘導性ケモカイン受容体CXCR3応答軸破綻が引き起こす病態を検討した。内膜症部分、境界部分、癌部におけるCXCR3-Bに対応するCXCL4は段階的に悪性部で減少し、その発現がマクロファージであることを突き止めた。マクロファージはEAOCでCD163 (+) CXCL4 (-)であった。更にIFN-g高発現EAOC症例において suppressor of cytokine signaling (SOCS)が減弱していることを発見した。

研究成果の概要(英文)：We examined pathophysiology of impaired CXCR3 signaling in endometriosis-associated ovarian cancer (EAOC) under IFN-g enriched microenvironment. The expression of CXCL4, a ligand of CXCR3-B, was gradually suppressed as cancer developed from endometriosis lesion. We confirmed that the responsible cell type expressing CXCL4 was macrophage. Interestingly, in infiltrating macrophages in endometriosis were CD68 (+) CXCL4 (+) whereas those in EAOC were CD163 (+) CXCL4 (-). Furthermore, we found that suppressor of cytokine signaling (SOCS) was severely suppressed in these IFN-g-high EAOC.

研究分野：医歯薬

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理

キーワード：卵巣癌 炎症 ケモカイン

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは、これまで、慢性炎症である子宮内膜症を母体とする内膜症合併卵巣癌や炎症細胞浸潤が高度な腎癌において、血管作動性G蛋白質のシグナル調節機構を解析し、腫瘍の炎症性微小環境に関する新たな知見を発表してきた。IFN-誘導性ケモカインCXCL9-11とその受容体CXCR3に着目し、慢性炎症の子宮内膜症を背景とする卵巣癌(endometriosis-associated ovarian cancer [EAOC])にはCXCR3パリアントによる抗腫瘍シグナル破綻があるとする新たな知見を得た。

2. 研究の目的

卵巣癌における炎症性微小環境の特徴解明と、CXCR3パリアントシグナル調節を標的としたEAOC治療応用へ繋げるための基礎研究を行う。

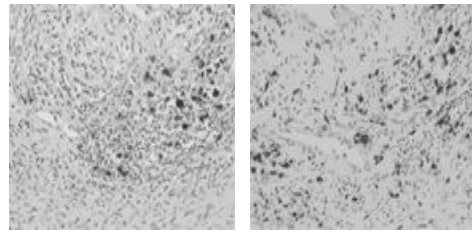
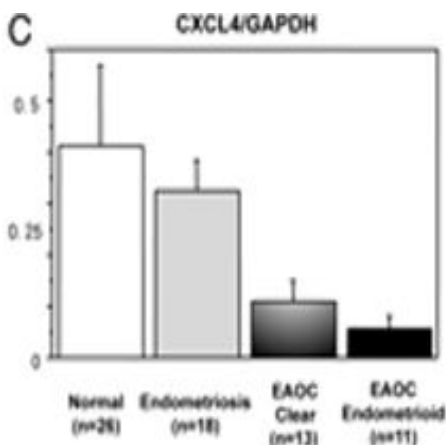
3. 研究の方法

EAOC、子宮内膜症などの凍結卵巣組織を用いCXCリガンドとCXCR3パリアントの発現を定性・定量PCRによるmRNAレベル検討、およびWestern blottingによる蛋白レベル検討により解析した。またパラフィン切片を用いた免疫組織学的検討により、発現細胞の同定を行った。

4. 研究成果

CXCR3-BとCXCR3-Bに対応するリガンドCXCL4がEAOCでは抑制されていることを発見した。定性・定量PCR、Western blottingとともに同様の傾向が認められた。

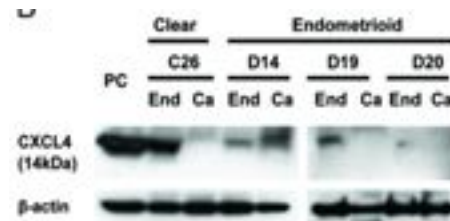
CXCL4は段階的に悪性部分で減少し、その発現細胞がマクロファージであることを突き止めた。



CXCL4

CD68

単葉性 EAOC から内膜症部と癌部をそれぞれ採取した検体4例全てにおいて同様の現象が認められることから、CXCケモカイン軸のバランス破綻が単なる個体差ではないことを確認した。



End: 内膜症部分, Ca: 同一囊胞の癌部

(Cancer Biol Ther, 13:671-80, 2012).

病変部におけるマクロファージの特徴を検討したところ、内膜症ではCD68 (+) CXCL4 (+) マクロファージが主体であるのに対しEAOCではCD163 (+) CXCL4 (-)マクロファージが主体であった。

さらに IFN- 高発現 EAOC 症例において suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1)が減弱していることを発見した。Western blot では有意な差が認められた。組織学的に検討したところ、SOCS1 発現の主体は浸潤マクロファージであり、内膜症では発現が認められるのに EAOC では発現が明らかに低下していた。

EAOC の発癌部では明らかにCXCL4-CXCR3B軸が抑制されていることが明らかになり、CXCL4の局在が、循環血中のCD14陽性単球から分化するマクロファージであると推察されるに至った。これらの研究を今後さらに進める予定である。すなわち、炎症・腫瘍局所におけるCXCL4とSOCSを産生するマクロファージの供給源は循環血中のCD14陽性単球と考えられ、その分化が発癌段階で障害を受け、腫瘍抑制機能を失った状態で病変部に浸潤していると予想される。末梢血中のCXCL4や局在におけるSOCS作動性miRNAなどの候補分子において、病態を反映するものが見つければ、それらは鋭敏な腫瘍マーカーの開発につながると期待される。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 13 件)

Kuroda N, Furuya M, Nagashima Y, Gotoda H, Moritani S, Kawakami F, Imamura Y, Bando Y, Takahashi M, Kanayama H, Ota S, Michal M, Hes O, Nakatani Y. Intratumoral peripheral small papillary tuft: A diagnostic clue of renal tumors associated with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Ann Diagn Pathol*. 査読有 vol18:2014:171-6. doi:10.1016/j.anndiagpath.2014.03.002.

Umeda S, Tateno M, Miyagi E, Sakurai K, Tanaka R, Tateishi Y, Tokinaga A, Ohashi K, Furuya M. Uterine Tumors Resembling Ovarian Sex Cord Tumors (UTROSCT) with Metastasis: Clinico- pathological Study of Two Cases. *Int J Clin Exp Pathol*. 査読有 vol7:2014;1051-9.

Tokinaga A, Furuya M, Niino H, Uda K, Asai-Sato M, Sekido H, Miyagi E. Colonic Low Grade Endometrial Stromal Sarcoma and Orthotopic Endometrial Stromal Tumor with Limited Infiltration Sharing the JAZF1-SUZ12 Gene Fusion. *Pathol Int*. 査読有 vol 64. 2014. 178-182. doi: 10.1111/pin.12151.

Onuki T, Goto Y, Kuramochi M, Inagaki M, Suzuki K, Bhunchet E, Tanaka R, Furuya M. Radiologically Indeterminate Pulmonary Cysts in Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *Ann Thoracic Surg*. 査読有 vol 97. 2014. 682-685. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.120.

Tsurusaki Y, Yonezawa R, Furuya M, Nishimura G, Pooh R, Nakashima M, Saitsu H, Miyake N, Saito S, Matsumoto N. Whole exome sequencing revealed biallelic IFT122 mutations in a family with CED1 and recurrent pregnancy loss. *Clin Genet*. 査読有 vol 85. 2014. 592-594. doi: 10.1111/cge.12215.

Sugimoto K, Takasawa A, Ichimiya S, Murata M, Kimura H, Aoyama T, Gille JJ, Kuroda N, Shimizu H, Hasegawa T, Sawada N, Furuya M, Nagashima Y. Multifocal and microscopic chromophobe renal cell carcinomatous lesions associated with 'capsulomas' without FCLN gene abnormality. *Pathol Int* 査読有 vol 63. 2013.510-515. doi: 10.1111/pin.12099

Tateishi Y, Furuya M, Kondo F, Okudela K, Umeda S, Ohashi K. Hepatocyte Nuclear Factor-1A Inactivated Hepato- cellular Adenomas in Patient With Congenital Absence of The Portal Vein. *Pathol Int* 査読有 vol 63. 2013. 358-363. doi: 10.1111/pin.12072.

Nishii T, Tanabe M, Tanaka R, Matsuzawa T, Okudela K, Nozawa A, Nakatani Y, Furuya M. Unique Mutation, Accelerated mTOR Signaling and Angiogenesis in the Pulmonary Cysts of Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *Pathol Int* 査読有 vol 63. 2013. 45-55. doi: 10.1111/pin.12028.

Nagahama K, Yamanaka S, Nakayama T, Tokinaga A, Asai-Sato M, Miyagi E, Tanaka R,

Furuya M. A case of synchronous mucinous metaplasia and neoplasia of the female genital tract without an STK11 or KRAS mutation. *Gynecol Oncol Case Rep*. 査読有 vol 5. 2013. 4-5. doi: 10.1016/j.gynor.2013.02.005.

Furuya M, Nakatani Y. Birt-Hogg-Dubé Syndrome. *J Clin Pathol*. 査読有 vol 66. 2013. 178-188. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201200.

Furuya M. Ovarian Cancer Stroma: Pathophysiology and the Roles in Cancer Development. *Cancers*. 査読有 vol 4. 2012, 701-724. doi: 10.3390/cancers4030701.

Furuya M, Tanaka R, Miyagi E, Kami D, Nagahama K, Miyagi Y, Nagashima Y, Hirahara F, Inayama Y, Aoki I. Impaired CXCL4 Expression in Tumor-Associated Macrophages (TAMs) of Ovarian Cancers Arising in Endometriosis. *Cancer Biol Ther*. 査読有 vol 13. 2012, 671-680. doi: 10.4161/cbt.20084.

Furuya M, Tanaka R, Koga S, Yatabe Y, Gotoda H, Takagi S, Hsu YH, Fujii T, Okada A, Kuroda N, Moritani S, Mizuno H, Nagashima Y, Nagahama K, Hiroshima K, Yoshino I, Nomura F, Aoki I, Nakatani Y. Pulmonary Cysts of Birt-Hogg-Dubé Syndrome: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 9 Families. *Am J Surg Pathol*. 査読有 vol 36. 2012, 589-600. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182475240

〔学会発表〕(計 10 件)

古屋充子. Birt-Hogg-Dubé (BHD) 症候群の臨床病理学的検討. 第59回日本病理学会秋期特別総会. 2013.11.21甲府

古屋充子ほか. Inflammatory microenvironment of endometriosis-associated ovarian cancers suppressed CXCL4 and SOCS1 in the macrophages. 第72回日本癌学会学術総会. 2013.10.3-5.横浜.

中谷行雄, 古屋充子ほか. Novel mutation and distinctive clinicopathologic features in Asian families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. 第72回日本癌学会学術総会. 2013.10.3-5.横浜.

古賀俊輔, 古屋充子ほか. Japanese renal cell carcinoma patients with Birt-Hgg-Dubé syndrome: a putative hotspot, and pathway of carcinogenesis. 第72回日本癌学会学術総会. 2013.10.3-5.横浜.

峰優子, 古屋充子ほか. 多房性に発育したテストステロン産生性巨大性索間質性腫瘍の1例. 第55回日本婦人科腫瘍学会2013.7.21. 東京.

時長亜弥, 古屋充子ほか. 骨盤リンパ節転移を伴ったUTROSCTと考えられる1例. 第55回日本婦人科腫瘍学会2013.7.21. 東京.

Furuya M, Tanaka R, et al. A clinicopathologic study of 72 individuals in 33Asian BHD families. 5th BHD and 2nd HLRCC Symposium. 2013.6.28-29. Paris.

古屋充子, 古林直人ほか. 子宮内膜症性関連卵巣癌における特異な炎症性微小環境の検討. 第102回日本病理学会学術総会2013.6.6-8.札幌

古屋充子. 遺伝性腎腫瘍に対する包括診療の取り組み. 第102回日本病理学会学術総会2013.6.6-8.札幌

古屋充子, 田中玲子ほか. 気胸を有する多発性肺嚢胞の臨床病理学的検討. 第102回日本病理学会学術総会2013.6.6-8.札幌

〔図書〕(計1件)

Furuya M, Nakatani Y. Nova Science Publishers. Pneumothorax: Classification, Treatment and Prognostic Factors. 2013. 43-60.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ

<http://www-user.yokohama-cu.ac.jp/~byori2/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古屋 充子 (FURUYA Mitsuko)
横浜市立大学・医学部・准教授
研究者番号：10361445

(2) 研究分担者

田中玲子 (TANAKA Reiko)
千葉大学・真菌医学研究センター・助教
研究者番号：60143319

青木一郎 (AOKI Ichiro)
横浜市立大学・医学研究科・教授
研究者番号：00184028
(平成23年度～平成24年度まで)

(3) 連携研究者

宮城悦子 (MIYAGI Etsuko)
横浜市立大学・附属病院・准教授
研究者番号：40275053

宮城洋平 (MIYAGI Yohei)
神奈川県立がんセンター・がん分子病態研究部門・部門長
研究者番号：00254194