

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659289

研究課題名（和文） 消化器癌における Mesothelin および CA125 発現の検討

研究課題名（英文） Mesothelin and CA 125 expression in digestive carcinoma

研究代表者

嶋村 剛 (SHIMAMURA TSUYOSHI)

北海道大学・北海道大学病院・准教授

研究者番号：00333617

研究成果の概要（和文）：

【目的】本研究では胃癌、大腸癌及び肝外胆管癌の臨床検体を用いて、Mesothelin 発現と病理学的因子との相関を解析し、さらにリンパ管侵襲の機序を *in vitro* にて解明した。【方法】免疫染色にて Mesothelin の発現の局在（膜発現）と、病理学的因子との相関を検討した。さらに Mesothelin 強制発現大腸癌細胞を用いてリンパ管侵襲との関連を解明した。【結果】Mesothelin 膜発現は胃癌及び肝外胆管癌において予後不良因子（胃癌； $p < 0.001$ ，肝外胆管癌； $P = 0.017$ ）であり、大腸癌においてはリンパ管浸潤（ $P = 0.009$ ）と相関を認め、リンパ節転移陽性症例において予後不良因子であった（ $P = 0.033$ ）。また膜発現型 Mesothelin の強制発現大腸癌細胞株 WiDr には、リンパ管内皮浸潤実験にて有意な浸潤能の亢進が認められた。【考察】Mesothelin 膜発現は消化器癌領域の診断・治療への応用が期待される新たなバイオマーカーになりうる。（*Br J Cancer*. 2012, *Int J Oncol*. 2012, *J Gastroenterol*. 2013）

研究成果の概要（英文）：

In our analysis, 110 cases of gastric, 91 cases of colorectal and 61 cases of extrahepatic bile duct adenocarcinoma were immunohistochemically examined and the localization of mesothelin in luminal membrane was also evaluated to explore the clinicopathological significance of the mesothelin expression in these cancers. In addition, lymphatic invasion assay using the colon cancer cell line with enforced mesothelin expression was also performed to examine its biological role. “Luminal membrane positive” of mesothelin was significantly correlated with unfavorable patients’ outcome in these three types of adenocarcinoma. In addition, lymphatic invasion assay revealed that ERC/mesothelin significantly promoted the invasion of colorectal adenocarcinoma cell lines. In conclusion, mesothelin could be a novel therapeutic target to suppress the spread of tumors through the lymphatic system in various types of digestive cancers. (*Br J Cancer*. 2012, *Int J Oncol*. 2012, *J Gastroenterol*. 2013)

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：Mesothelin C-ERC/mesothelin リンパ管浸潤 予後

1. 研究開始当初の背景

Mesothelinは40kDaの細胞膜糖蛋白であり、正常の胸膜、腹膜、心膜に存在するだけではなく、悪性中皮腫、卵巣癌、膵癌、肺がんを含むいくつかの癌においても高発現している。Mesothelinの遺伝子は71 kDaの前駆体蛋白 (Full-ERC/mesothelin) をコードしており、これはfurinという酵素によって切断され、glycosyl-phosphatidylinositol (GPI) anchorによる細胞膜結合型蛋白の40 kDaのC-ERC/mesothelinと分泌型蛋白の31 kDaのN-ERC/mesothelinよりなる。Mesothelinの生物学的機能はいまだよく分かっていない。しかしながら、近年の報告によれば、卵巣癌、膵癌においてCA125と結合して悪性度を増大させる可能性があることが証明されている。我々は既に膵癌の切除検体の免疫染色にて、Mesothelinの高発現および、MesothelinとCA125の高発現がともに予後不良因子であることを明らかにしてきたが、膵癌以外の消化器癌におけるMesothelinの発現とその生物学的機能については明らかにされていない。

2. 研究の目的

膵癌では、Mesothelinの高発現が予後不良であることから、Mesothelinが膵癌に対する分子標的治療になりうることが知られている(Li et al., 2008)。膵癌と同様に予後不良な疾患である、肝外胆管癌は、現在本邦にて増加傾向であり、根治切除が施行された患者においても、現在、有効な分子標的治療が存在せず、術後の5年生存率は25%~45%と予後不良である。(Akoed and Jenkins, 2008; Jarnagin et al., 2001)。

また、大腸癌においても、本邦において罹患率が年々高くなっており、根治切除が施行されても、その後の再発率が17.3%と高く、5年生存率は65%程となっている(Watanabe et al., 2012)。最近 VEGF や、EGFR などの分子標的治療に加え、症例毎に応じたレジメンの決定や、薬剤の選択を目的とした、いわゆ

る個別化医療の必要性が提唱されるようになってきた。そこで、肝外胆管癌、大腸癌においても膵癌と同様に、Mesothelinが術後のバイオマーカーや、治療のターゲットとなりうる可能性があるか否か検討することとした。

3. 研究の方法

臨床病理学的解析として、当科における胃癌、胆管癌、大腸癌切除検体における抗 Mesothelin 抗体による免疫組織化学染色にて ERC/Mesothelin の発現レベル・細胞内局在 (膜発現、細胞質発現) と、臨床病理学的因子・予後との相関を検討した。

また、分子病理学的解析として、さらに ERC/Mesothelin 強制発現大腸癌細胞を用いてリンパ管内皮細胞を使用し、ERC/Mesothelin 強制発現大腸癌細胞とリンパ管侵襲との関連を解明した。

4. 研究成果

免疫組織化学染色における ERC/Mesothelin 膜発現は胃癌及び肝外胆管癌において、血管浸潤、リンパ管浸潤、術後肝転移などの病理学的因子と相関し、予後不良因子 (胃癌; $p < 0.001$, 肝外胆管癌; $P = 0.017$) であった。また、大腸癌においてはリンパ管浸潤 ($P = 0.009$) と相関を認め、リンパ節転移陽性 38 症例において予後不良因子であった ($P = 0.033$)。

分子病理学的解析として、膜発現型 ERC/Mesothelin を強制発現させた大腸癌細胞株 WiDr には、リンパ管内皮浸潤実験にて有意な浸潤能の亢進が認められ、膜発現型 ERC/Mesothelin、すなわち、40 kDa の C-ERC/mesothelin が最も大腸癌においてリンパ管浸潤と相関することが判明した。

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3件)

1. Kawamata F, Kamiyama T Nishihara H, Taketomi Todo S et al. C-ERC/mesothelin provokes lymphatic invasion of colorectal adenocarcinoma. 2013 Mar 20. J Gastroenterol. Epub. ahead of print. 査読有
2. Kawamata F, Kamachi H, Homma S, Kamiyama T, Taketomi A et al. Intracellular localization of mesothelin prescribes the patients' prognosis of extrahepatic bile duct cancer. Int J Oncol. 41(6):2109-2118, 2012. 査読有
3. Einama T, Kamachi H Kamiyama T, Taketomi A et al. Luminal membrane expression of mesothelin is a prominent poor prognostic factor for gastric cancer. Br J Cancer Jun 26;107(1):137-42,2012. 査読有

[学会発表] (計5件)

1. 川俣太 西原広史 蒲池浩文 本間重紀 永生高広 高橋典彦 神山俊哉 藤堂省 武富紹信
大腸癌における Mesothelin 発現の生物学的意義の検討
第 23 回日本消化器癌発生学会総会 ワークショップ、2012 年 11 月 15 日、ルネッサンスリゾートナルト (徳島県)
2. 川俣太 蒲池浩文 本間重紀 永生高広 高橋典彦 西原広史 神山俊哉 藤堂省 武富紹信
大腸癌における Mesothelin 発現の免疫組織学的検討
第 67 回日本消化器外科学会総会 一般演題、2012 年 7 月 20 日、富山国際会議場 (富山県)

3. F. Kawamata, S. Homma, T. Einama, H. Nishihara, H. Kamachi, Y. Kato, T. Kamiyama, S. Todo, A. Taketomi
Luminal membrane expression of mesothelin is significantly correlates with lymph node metastasis in colorectal cancer
第 50 回 Biennial Congress of the International Society of University Colon & Rectal Surgeons, 2012 年 6 月 24 日, Palazzo della cultura e dei congressi (Italy)

4. 川俣太 蒲池浩文 西原広史 永生高広 本間重紀 宮崎将也 田原宗徳 神山俊哉 藤堂省
胆管癌における Mesothelin 発現の免疫組織学的検討
第 112 回日本外科学会総会 一般演題、2012 年 4 月 13 日、幕張メッセ (千葉県)

5. 川俣太 本間重紀 西原広史 永生高広 蒲池浩文 高橋典彦 片岡昭彦 神山俊哉 松野吉宏 藤堂省
Membrane expression of mesothelin by immunostaining is a new potential biomarker for gastric cancer
第 84 回日本胃癌学会総会 International session、2012 年 2 月 9 日、大阪国際会議場 (大阪府)

[その他]

ホームページ

<http://www.surg1-hokudai.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

嶋村 剛 (SHIMAMURA TSUYOSHI)
北海道大学・北海道大学病院・准教授
研究者番号：00333617

(2) 研究分担者

藤堂 省 (TODO SATORU)
北海道大学・大学院医学研究科・特任教授

研究者番号：60136463

神山 俊哉 (KAMIYAMA TOSHIYA)
北海道大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：80322816

尾崎 倫孝 (OZAKI MICHITAKA)
北海道大学・大学院保健科学研究所・教授
研究者番号：80256510

蒲池 浩文 (KAMACHI HIROFUMI)
北海道大学・大学院医学研究科・特任助教
研究者番号：60374237

(3) 連携研究者

なし