

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462196

研究課題名(和文)メタボローム解析による悪性胸膜中皮腫細胞の低酸素応答機構の解明

研究課題名(英文)Metabolome analysis of hypoxia mechanism in malignant pleural mesothelioma

研究代表者

宮田 義浩 (Miyata, Yoshihiro)

広島大学・原爆放射線医科学研究所・准教授

研究者番号：50397965

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は悪性胸膜中皮腫(MPM)における化学療法前後での薬剤耐性、低酸素応答機構に関するバイオマーカーの発現について解析した。当科で採取・保有しているMPM症例の術前化学療法前後の検体を用いて低酸素応答関連分子、化学療法感受性分子、癌幹細胞マーカーの定量的評価を行った。低酸素応答関連分子であるHIF-1、Glut-1に関しては予後との相関関係を認めなかったが、DHFR高発現症例の予後は有意に良好であった。癌幹細胞マーカーMerlinについては免疫染色スコアが34%の検体で低値であり、その予後を反映していた。以上の所見はMPM治療戦略決定に有用と考えられる。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized that hypoxia induced by tumor proliferation may play an important role in malignant pleural mesothelioma (MPM). We evaluate the relevance of several biomarkers to predict the prognosis of MPM. There was no correlation of HIF1 and GLUT1 expressions with clinical outcome. DHFR expression significantly associated with survival after induction chemotherapy followed by surgery. When biopsy and surgeries were compared per patient, merlin expression levels are the same before and after chemotherapy ($R^2=0.5126$). Merlin low patients (34%) had significantly good prognosis. These molecules could be good predictors to decide the treatment strategy for MPM.

研究分野：呼吸器外科学

キーワード：悪性胸膜中皮腫 低酸素 メタボローム

1. 研究開始当初の背景

悪性胸膜中皮腫は元来血流の豊富な胸膜に発症し、その進展に腫瘍の酸素化状態が強く関与していることが知られている。癌細胞はその増殖に伴い低酸素ストレスにさらされるため、転写因子 HIF-1 を介して、細胞膜に Glut-1 を発現させ、低酸素下でのエネルギー産生可能な解糖系代謝を促す。FDG は Glut-1 を介して細胞内に輸送され、PET 画像に反映される。我々は術前化学療法前後に行った FDG-PET 集積の変化率が悪性胸膜中皮腫の手術成績を鋭敏に予測し、治療法選択に有用であることを報告した。このことは、悪性胸膜中皮腫の進展、悪性度獲得のメカニズムにおいても、低酸素応答因子である HIF-1、Glut-1 などが関与していることを示唆している。

2. 研究の目的

本研究は悪性胸膜中皮腫における、化学療法前後での低酸素応答機構に關与するバイオマーカーの発現について検討し、その低酸素バイオロジーの解析を行うことを目的としている。

3. 研究の方法

当科で採取・保有している約 50 例の悪性胸膜中皮腫症例の術前化学療法前後のホルマリン組織切片を用いて低酸素応答関連分子である HIF-1, Glut-1, VEGF, NOS, TGF, ANP, Endothelin 1, Vimentin, MMPs, Cathepsin D, PFKFB3 の発現、化学療法感受性評価のために TS, DHFR, GARFT, FORL1, FPGS, GGH, ERCC 発現、更に癌抑制遺伝子である NF2 gene によりその発現を調整される Merlin について、免疫染色による定量的評価を行った。それらの発現と組織亜型、リンパ節転移の有無、脈管浸潤などの予後規定因子と予後、及び治療効果と FDG-PET における metabolic response との相関を解析した。

4. 研究成果

低酸素応答関連分子の HIF-1, Glut-1, VEGF, NOS, TGF, ANP, Endothelin 1, Vimentin, MMPs, Cathepsin D, PFKFB3 の発現とは予後や再発との相関関係を認めなかった。免疫染色による化学療法前の DHFR 発現量スコアが 180 以上の症例で、その後に行われた切除術後の予後が有意に良好であり、再発も少なかった。Merlin については免疫染色スコアが 34% の検体で低値であった。Merlin low の症例はその予後が良好であった。化学療法前の生検検体と手術後の手術検体での Merlin の相関は $R^2=0.5126$ と良好であった。Merlin が化学療法の効果予測因子になることが示され、現在 FAK 阻害剤を用いた臨床検体で、その効果予測因子になるか否か解析中である。以上の所見は MPM 治療戦略決定に有用と考えられる。

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 17 件)

1. Murakami S, Ito H, Tsubokawa N, Mimae T, Sasada S, Yoshiya T, Miyata Y, Yokose T, Okada M, Nakayama H. Prognostic value of the new IASLC/ATS/ERS classification of clinical stage IA lung adenocarcinoma. Lung Cancer. [in press] (査読有)
2. Sasada S, Miyata Y, Mimae T, Mimura T, Okada M. Impact of Lepidic Component Occupancy on Effects of Adjuvant Chemotherapy for Lung Adenocarcinoma. Ann Thorac Surg. [in press] (査読・有)
3. Tsubokawa N, Mimae T, Sasada S, Yoshiya T, Mimura T, Murakami S, Ito H, Miyata Y, Nakayama H, Okada M. Negative prognostic influence of micropapillary pattern in stage IA lung adenocarcinoma. Eur J Cardiothorac Surg. [in press] (査読有)
4. Kushitani K, Amatya VJ, Mawas AS, Miyata Y, Okada M. Anti-Naxa Antibody for Differential Diagnosis between Epithelioid Mesothelioma., Pathobiology, 査読有, 83 巻, 2016 年, 33-40, 10.1159/000442092
5. Furukawa T, Miyata Y, Kushitani K, Mimae T, Tsutani Y, Takeshima Y, Okada M. Association between [18F]-fluoro-2-deoxyglucose uptake and expressions of., Jpn J Clin Oncol, 査読有, 45 巻, 2015 年, 1154-61, 10.1093/jjco/hyv138
6. Tsubokawa N, Miyata Y, Mimae T, Sasada S, Yoshiya T, Mimura T, Arihiro K, Okada M. Histologic changes associated with the use of fibrinogen- and thrombin-impregnated collagen in the prevention of pulmonary air leakage. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;149:982-8. (査読有)
7. Tsutani Y, Murakami S, Miyata Y, Nakayama H, Yoshimura M, Okada M. Prediction of lymph node status in clinical stage IA squamous cell carcinoma of the lung. Eur J Cardiothorac Surg. 2015;47:1022-6. (査読有)
8. Sasada S, Nakayama H, Miyata Y, Tsubokawa N, Mimae T, Yoshiya T, Murakami S, Ito H, Okada M. Comparison of Malignant Grade Between Pure and Partially Invasive Types of Early Lung Adenocarcinoma. Ann Thorac Surg. 2015;99:956-60. (査読有)
9. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M. Appropriate sublobar resection

choice for ground glass opacity-dominant clinical stage IA lung adenocarcinoma: wedge resection or segmentectomy. Chest. 2014;145:66-71. (査読有)

10. Tsutani Y, Miyata Y, Kushitani K, Takeshima Y, Yoshimura M, Okada M. Propensity score-matched analysis of adjuvant chemotherapy for stage I non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148:1179-85. (査読有)

11. Mimae T, Tsutani Y, Miyata Y, Yoshiya T, Ibuki Y, Kushitani K, Takeshima Y, Nakayama H, Okumura S, Yoshimura M, Okada M. Role of lymphatic invasion in the prognosis of patients with clinical node-negative and pathologic node-positive lung adenocarcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147:1820-6. (査読有)

12. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M. Segmentectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma showing solid dominance on radiology. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;46:637-42. (査読有)

13. Tsutani Y, Miyata Y, Nakayama H, Okumura S, Adachi S, Yoshimura M, Okada M. Sublobar Resection for Lung Adenocarcinoma Meeting Node-Negative Criteria on Preoperative Imaging. Ann Thorac Surg. 2014;97:1701-7. (査読有)

14. Sasada S, Miyata Y, Tsubokawa N, Mimae T, Yoshiya T, Okada M. Role of Positron Emission Tomography/Computed Tomography Findings for Adjuvant Chemotherapy Indications in Stage T1b-2aN0M0 Lung Adenocarcinoma. Ann Thorac Surg. 2014;98:417-22. (査読有)

15. Hihara J, Hamai Y, Emi M, Aoki Y, Taomoto J, Miyata Y, Okada M. Esophageal bypass operation prior to definitive chemoradiotherapy in advanced esophageal cancer with tracheobronchial invasion. Ann Thorac Surg. 2014;97:290-5. (査読有)

16. Ito M, Miyata Y, Kushitani K, Yoshiya T, Mimae T, Ibuki Y, Misumi K, Takeshima Y, Okada M. Prediction for prognosis of resected pT1a-1bN0M0 adenocarcinoma based on tumor size and histological status: Relationship of TNM and IASLC/ATS/ERS classifications. Lung Cancer. 2014;85:270-5. (査読有)

17. Okada M, Mimae T, Tsutani Y, Nakayama H, Okumura S, Yoshimura M, Miyata Y. Segmentectomy versus lobectomy for clinical stage IA lung adenocarcinoma. Ann Cardiothorac Surg. 2014;3:153-159. (査読有)

〔学会発表〕(計4件)

1. Yoshihiro Miyata, Takeshi Mimura, Takaoki Furukawa, Yasuhiro Tsutani, Takahiro Mimae, Tomoharu Yoshiya, Masaoki Ito, Yuichiro Kai, Atsushi Kagimoto, Norihumi Tsubokawa, H Nakayama and Morihito Okada., FDG uptake on PET correlates with IASLC/ATS/ERS histologic subtypes and prognosis of clinical stage IA lung adenocarcinoma., 29th EACTS, 3-5 Oct 2015, Amsterdam(Holland)

2. 宮田義浩, 吉屋智晴, 見前隆洋, 岡田守人, 胸膜切除/肺剥皮術を企図した悪性胸膜中皮腫の治療戦略, 日本呼吸器外科学会, 2014年5月29日-30日, 東京

3. Y Miyata, Maximum standardized uptake values on positron emission tomography correlates with IASLC/ATS/ERS histologic subtypes., ESMO 26-30 Sep 2014, Madrid(Spain)

4. 宮田義浩, 悪性胸膜中皮腫に対する胸膜切除/肺剥皮術の検討, 日本肺癌学会, 2013年11月21日-22日, 東京

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮田 義浩 (MIYATA YOSHIHIRO)
広島大学・原爆放射線医科学研究所・准教授
研究者番号: 50397965

(2) 研究分担者

岡田 守人 (OKADA MORIHITO)
広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授
研究者番号：70446045