

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460423

研究課題名(和文)酸化ストレスとMet遺伝子の増幅をターゲットとした卵巣明細胞腺癌の治療戦略

研究課題名(英文) Targeted therapy for ovarian clear cell carcinoma, focusing on MET amplification and oxidative stress.

研究代表者

山下 依子 (YAMASHITA, Yoriko)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：90303643

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：卵巣明細胞腺癌の移植モデルにおけるMet阻害剤の効果について、現時点で著効するという実験結果を得ることができていない。その理由としてさまざまな要因が考えられるが、卵巣明細胞癌の細胞株の増殖速度が遅いため、ヌードマウスへの移植実験の実験結果が安定しないことが挙げられる。卵巣明細胞腺癌以外の腫瘍についてMet増幅の有無を検討したところ、内膜癌の一部では増幅があることが確認された。一方で乳癌ではほとんど増幅がないことが判明した。

研究成果の概要(英文)：At this moment, we do not have definite data about positive effects of Met inhibitors against transplanted ovarian clear cell carcinoma model. There are multiple reasons, but an important factor is that cell lines of ovarian clear cell carcinoma are slow-growing and difficult to obtain stable grafts in nude mice. We have analyzed tumors other than ovarian clear cell carcinomas, and Met amplification was confirmed in a subpopulation of endometrial cancers. On the other hand, breast cancers mostly had no amplification of the Met gene.

研究分野：人体病理学

キーワード：Met遺伝子 卵巣明細胞癌 子宮体癌 乳癌

1. 研究開始当初の背景

卵巣明細胞腺癌は化学療法抵抗性で予後が悪い。我々は、これまでに、明細胞腺癌の発症に子宮内膜症を背景とする繰り返す出血に伴う局所の鉄の過剰沈着による酸化ストレスが関係しており、特に Met 遺伝子の増幅が本腫瘍を特徴づけていることを明らかにしてきた。

2. 研究の目的

卵巣明細胞腺癌の分子診断法の確立及び Met を分子標的とした新規卵巣明細胞腺癌の治療法の開発を行うことを目的とする。

3. 研究の方法

Met 遺伝子の増幅を有する卵巣明細胞腺癌の細胞株をヌードマウスに移植する実験を行って、Met 阻害剤の効果を試す。また臨床検体を用いて乳癌や子宮体癌について Met の増幅の有無を検討する。

4. 研究成果

卵巣明細胞腺癌の移植実験について Met 阻害剤が有効であるとの成果は現時点で得られていない。一方で、Met 遺伝子の増幅については子宮体癌の一部で認められるが乳癌ではほとんど見られないことが明らかとなった。

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 16 件)

1. Nishino K, Yamamoto E, Niimi K, Sekiya Y, Yamashita Y, Kikkawa F. N-acetylglucosaminyltransferase IVa promotes invasion of choriocarcinoma. *Oncol Rep*. 2017 May 23. doi: 10.3892/or.2017.5661. (査読あり)
2. Yamashita Y. Mature cystic teratomas of the ovary. *Hum Pathol*. 2017 Apr 18. pii:

S0046-8177(17)30115-6. doi:

10.1016/j.humpath.2016.12.032. (査読あり)

3. Hattori Y, Yamashita Y, Mizuno M, Katano K, Sugiura-Ogasawara M, Matsukawa N. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor limbic encephalitis associated with mature cystic teratoma of the fallopian tube. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Feb;43(2):412-415. doi: 10.1111/jog.13221. (査読あり)
4. Fuji S, Suzuki S, Naiki-Ito A, Kato H, Hayakawa M, Yamashita Y, Kuno T, Takahashi S. The NADPH Oxidase Inhibitor Apocynin Suppresses Preneoplastic Liver Foci of Rats. *Toxicol Pathol*. 2017 Jan 1:192623317710013. doi: 10.1177/0192623317710013. (査読あり)
5. Wang Y, Okazaki Y, Shi L, Kohda H, Tanaka M, Taki K, Nishioka T, Hirayama T, Nagasawa H, Yamashita Y, Toyokuni S. Role of hemoglobin and transferrin in multi-wall carbon nanotube-induced mesothelial injury and carcinogenesis. *Cancer Sci*. 2016 Mar;107(3):250-7. doi: 10.1111/cas.12865. (査読あり)
6. Tsuzuki Y, Yamashita Y, Hattori Y, Hua Li G, Akatsuka S, Kotani T, Kikkawa F, Naiki-Ito A, Takahashi S, Nishiwaki K, Toyokuni S. Pain-reducing anesthesia prevents oxidative stress in human term placenta. *J Clin Biochem Nutr*. 2016 Mar;58(2):156-60. doi: 10.3164/jcfn.15-138. (査読あり)

7. Kato H, Naiki-Ito A, Naiki T, Suzuki S, Yamashita Y, Sato S, Sagawa H, Kato A, Kuno T, Takahashi S. Connexin 32 dysfunction promotes ethanol-related hepatocarcinogenesis via activation of Dusp1-Erk axis. *Oncotarget*. 2016 Jan 12;7(2):2009-21. doi: 10.18632/oncotarget.6511. (査読あり)
8. Sagawa H, Naiki-Ito A, Kato H, Naiki T, Yamashita Y, Suzuki S, Sato S, Shiomi K, Kato A, Kuno T, Matsuo Y, Kimura M, Takeyama H, Takahashi S. Connexin 32 and luteolin play protective roles in non-alcoholic steatohepatitis development and its related hepatocarcinogenesis in rats. *Carcinogenesis*. 2015 Dec;36(12):1539-49. doi: 10.1093/carcin/bgv143. (査読あり)
9. Yamashita Y. Ovarian cancer: new developments in clear cell carcinoma and hopes for targeted therapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2015 May;45(5):405-7. doi: 10.1093/jjco/hyu221. (査読あり)
10. Yamashita Y, Nagasaka T, Naiki-Ito A, Sato S, Suzuki S, Toyokuni S, Ito M, Takahashi S. Napsin A is a specific marker for ovarian clear cell adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2015 Jan;28(1):111-7. doi: 10.1038/modpathol.2014.61. (査読あり)
11. Hayashi Y, Sasaki H, Takeshita S, Nishikawa R, Nishikawa H, Arakawa A, Yamashita Y, Takahashi S, Sugiura-Ogasawara M. Usefulness of immunohistochemistry for the detection of the BRAF V600E mutation in ovarian serous borderline tumors. *Oncol Rep*. 2014 Nov;32(5):1815-9. doi: 10.3892/or.2014.3442. (査読あり)
12. Jiang L, Yamashita Y, Chew SH, Akatsuka S, Ukai S, Wang S, Nagai H, Okazaki Y, Takahashi T, Toyokuni S. Connective tissue growth factor and β -catenin constitute an autocrine loop for activation in rat sarcomatoid mesothelioma. *J Pathol*. 2014 Aug;233(4):402-14. doi: 10.1002/path.4377. (査読あり)
13. Sato S, Suzuki S, Naiki-Ito A, Komiya M, Ne L, Kato H, Sagawa H, Yamashita Y, Shirai T, Takahashi S. Establishment of an invasive prostate cancer model in transgenic rats by intermittent testosterone administration. *J Toxicol Pathol*. 2014 Apr;27(1):43-9. doi: 10.1293/tox.2013-0052. (査読あり)
14. Yamashita Y, Ito Y, Isomura H, Takemura N, Okamoto A, Motomura K, Tsujiuchi T, Natsume A, Wakabayashi T, Toyokuni S, Tsurumi T. Lack of presence of the human cytomegalovirus in human glioblastoma. *Mod Pathol*. 2014 Jul;27(7):922-9. doi: 10.1038/modpathol.2013.219. (査読あり)
15. Shinjo K, Yamashita Y, Yamamoto E, Akatsuka S, Uno N, Kamiya A, Niimi K, Sakaguchi Y, Nagasaka T, Takahashi T, Shibata K, Kajiyama H, Kikkawa F, Toyokuni S. Expression of chromobox homolog 7 (CBX7) is associated with poor prognosis in ovarian clear cell adenocarcinoma via TRAIL-induced

apoptotic pathway regulation. Int J Cancer.
2014 Jul 15;135(2):308-18. doi:
10.1002/ijc.28692. (査読あり)

16. Fujii K, Yamashita Y, Yamamoto T, Takahashi K, Hashimoto K, Miyata T, Kawai K, Kikkawa F, Toyokuni S, Nagasaka T. Ovarian mucinous tumors arising from mature cystic teratomas--a molecular genetic approach for understanding the cellular origin. Hum Pathol. 2014 Apr;45(4):717-24. doi: 10.1016/j.humpath.2013.10.031. (査読あり)

〔学会発表〕(計 3 件)

1. Yoriko Yamashita, Aya Naiki-Ito, Hiroyuki Kato, Shinya Sato, Shugo Suzuki, Toshiya Kuno, and Satoru Takahashi. 'MET gene amplification in endometrial clear cell carcinoma' 第74回日本癌学会学術総会 2015年10月8-10日 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)
2. 山下依子、浅野倫子、遠山竜也、内木綾、佐藤慎哉、鈴木周五、高橋智
「トリプルネガティブ乳癌ではMet遺伝子の増幅はない」第73回日本癌学会学術総会 2014年9月25-27日 パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
3. 山下依子、藤井佳穂、高橋智、豊國伸哉、長坂徹朗「卵巢粘液性腫瘍は成熟奇形腫より発生する-分子遺伝学的アプローチによる組織起源の解明-」第103回日本病理学会総会 2014年4月24-26日 広島国際会議場(広島県・広島市)

〔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
<http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/patho1.dir/staff/index.html#yamashita>

6. 研究組織

(1)研究代表者

山下 依子 (YAMASHITA, Yoriko)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・
准教授
研究者番号：90303643

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

豊國 伸哉 (TOYOKUNI, Shinya)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：90252460

(4)研究協力者

なし