

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 18 日現在

機関番号：82710

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670609

研究課題名(和文)新規癌関連抗原KK-LC-1の発現機序及び免疫動態解析

研究課題名(英文)The characteristics of a new tumor associated antigen, Kita-kyushu lung cancer antigen-1(KK-LC-1)

研究代表者

二渡 信江 (Futawatari, Nobue)

独立行政法人国立病院機構(相模原病院臨床研究センター)・外科・医長

研究者番号：40306600

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：Kita-kyushu lung cancer antigen-1 (KK-LC-1)は癌/精巣抗原(CTA)様の発現パターンを呈しているが、肺癌以外での報告はない。本研究では、KK-LC-1が胃癌でも発現し、その発現頻度が82%と高値であったことを明らかにした(Anticancer res 2015; 35: 3575-3580)。さらに、その発現には、Helicobacter pylori感染が関連していることを明らかにした(In Vivo 2017; 31; 403-407)。

研究成果の概要(英文)：There were few report about KK-LC-1 except for lung cancer. This study showed that KK-LC-1 was expressed in gastric cancer and its expression rate was 82% (Shida A, Futawatari N, et al. Frequent High Expression of Kita-Kyushu Lung Cancer Antigen-1 (KK-LC-1) in Gastric Cancer. Anticancer res 2015; 35: 3575-3580). Furthermore, its high-rate expression correlated with the serum antibody against Helicobacter pylori (H. pylori), (Fukuyama T, Futawatari N, et al. Correlation Between Expression of Cancer/Testis Antigen KK-LC-1 and Helicobacter pylori Infection in Gastric Cancer. In Vivo 2017; 31; 403-407). The conclusion of this study is that KK-LC-1 is one of cancer/testis antigens and its expression would be induced by infection of H. pylori.

研究分野：胃癌

キーワード：胃癌 癌/精巣抗原 KK-LC-1 Helicobacter pylori メチル化

1. 研究開始当初の背景

H. pylori は *vacA* および *cagA* 等の毒素を放出し、被感染細胞に対して直接傷害し、被感染細胞の悪性形質獲得を誘導する (Ren S. et al. J of Biol Chem. 2006. 281: 32344)。さらに、*H. pylori* は被感染細胞に対して癌/精巣抗原 (CTAs) の発現を誘導することが最近明らかになった (Fukuyama T. et al. Tumor Biol. 2012. 33:1881)。CTAs はあらゆる組織癌で発現し、正常組織では生殖系細胞以外では発現していないタンパク質の総称である。CTAs はその癌特異的な発現プロファイルから、癌の治療・診断・予防の標的物質として適している。

KK-LC-1 は肺癌で同定された癌特異的抗原である (Fukuyama T. et al. Cancer Res. 2006. 66: 4922)。KK-LC-1 は正常組織では精巣以外に発現が認められなかったことから、CTAs 様プロファイルを呈しているが、肺癌以外の組織癌における発現解析はまだ報告がないため、CTAs であるという断定はできない。我々は KK-LC-1 が胃癌でも発現しており、その頻度は 25 例中 21 例 (84%) であることを予備的試験で明らかにした。通常の CTAs の発現頻度はいずれの組織癌においても 4 割以下であり、それらと比べると胃癌における KK-LC-1 の発現頻度は高値である。また、この発現頻度は胃癌患者の *H. pylori* 感染率と近似値であることから、我々は KK-LC-1 の発現と *H. pylori* 感染の間に何らかの関連性があると推察した。

2. 研究の目的

癌/精巣抗原 (Cancer/testis antigens, CTAs) はあらゆる組織癌で発現し、免疫原性を有しているタンパク質であり、癌特異的な発現パターンから癌の治療・診断・予防の効果的な標的物質である。Kita-kyushu lung cancer antigen-1 (KK-LC-1) は癌/精巣抗原様の発現パターンを呈しているが肺癌以外の組織癌における発現の報告はない。申請者らは胃癌における KK-LC-1 の予備的検討を実施したところ、8 割以上の高頻度発現を観察した。同発現頻度は本邦の胃癌患者の *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染率とほぼ同値であった。このことから申請者らは *H. pylori* 感染が KK-LC-1 の誘導体であるという仮説を立てた。本申請研究では癌抗原 KK-LC-1 が癌/精巣抗原であることを証明し、その発現が *H. pylori* 感染によって誘導されていることを明らかにする。最終的に、KK-LC-1 に関する epigenetic alteration 解析を行い、その発現機序について解明する。さらに、臨床癌における KK-LC-1 の抗原としての有用性についても検討する。

3. 研究の方法

本応募研究では多様な組織癌における KK-LC-1 の発現を解析する。胃癌については、症例数 100 例を対象として、KK-LC-1 の発現解析を実施し、その発現への *H. pylori* 感染の関与を検査する。また、*in vitro* の *H. pylori* 感染実験も同時に実施し、KK-LC-1 が *H. pylori* の直接的作用もしくは慢性炎症による作用のいずれかによる発現誘導であることを明らかにする。さらに、epigenetic alteration を解析し、Field for cancerization のレベルと KK-LC-1 の発現との関連性を胃の正常組織を用いて検討し、前癌状態の胃組織での KK-LC-1 の検出の可能性を評価する。その結果を踏まえて、臨床診断への応用の可能性について検討する。学術的研究の観点から KK-LC-1 の発現機序を解明すると共に、その免疫原性の意義について、様々な免疫関連因子との関連性を試験し、「なぜ免疫監視機構に提示され、認識・排除作用を受ける癌特異的抗原を発現しながら臨床癌に至るまで進行してしまったか？」について考察する。

4. 研究成果

KK-LC-1 は、胃癌での発現を認め癌精巣抗原であることを証明した。また胃癌での発現率は 81.6% と高率であることを証明した。(Shida A, Futawatari N. et al. Anticancer res 2015; 35: 3575-3580)。KK-LC-1 陽性胃癌患者では血中 *H. pylori* 抗体価が有意に高値であった (Fukuyama T, Futawatari N. et al. In Vivo 2017; 31; 403-407)。

KK-LC-1 陰性胃癌細胞株 AGS に対して *H. pylori* を接種した。*H. pylori* による KK-LC-1 の発現誘導は認められなかった。なお、5-Azacytidine を用いた強制的な脱メチル化による KK-LC-1 の発現亢進は認められなかった。

KK-LC-1 と胃癌の臨床病理学的因子を比較したが、KK-LC-1 の発現が高率であり、明らかな有意差は認められなかった。

以上の結果から、KK-LC-1 は癌/精巣抗原であり、早期癌から発現し、進行癌でも持続的に発現していることが推察された。また、その高頻度発現には、*H. pylori* 感染が関与していることが明らかになった。しかしながら、その発現機序は *H. pylori* 直接的関与及び低メチル化は関係ないことが明らかになった。

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 2 件)

1. Shida A, Futawatari N, Fukuyama T, Ichiki Y, Takahashi Y, Nishi Y, Kobayashi N, Yamazaki H, Watanabe M. Frequent High Expression of Kita-Kyushu Lung Cancer

Antigen-1(KK-LC-1) in Gastric Cancer. Anticancer Research 35: 3575-3580, 2015

2. Fukuyama T, Futawatari N, Ichiki Y, Shida A, Yamazaki T, Nishi Y, Nonoguchi H, Takahashi Y, Yamazaki H, Kobayashi N. Correlation Between Expression of Cancer/Testis Antigen KK-LC-1 and Helicobacter pylori Infection in Gastric Cancer. in vivo 31: 403-407, 2017

〔学会発表〕(計 8 件)

1. 二渡信江、福山隆、本田朋、信太昭子、小野里航、近藤康史、高橋禎人、池永誠、小林憲忠、山崎等、西八嗣。胃癌における癌精巢抗原の発現。第114回日本外科学会定期学術集会 2014
2. 二渡信江、福山隆、横田光央、中本修司、信太昭子、小野里航、近藤康史、高橋禎人、池永誠、小林憲忠、山崎等、西八嗣。胃癌における癌精巢抗原の発現と臨床病理学的検討について。第115回日本外科学会定期学術集会 2015
3. 信太昭子、二渡信江、福山隆、横田光央、中本修司、小野里航、近藤康史、高橋禎人、池永誠、小林憲忠、山崎等、西八嗣。胃癌診断における癌特異的抗原KK-LC-1の有用性。第115回日本外科学会定期学術集会 2015
4. 二渡信江、福山隆、横田光央、中本修司、信太昭子、江間玲、小野里航、高橋禎人、小林憲忠、山崎等、西八嗣。胃癌における癌精巢抗原の発現。第70回日本消化器外科学会総会 2015
5. 江間玲、福山隆、二渡信江、信太昭子、千野慎一郎、和田治、久保任史、小野里航、近藤康史、高橋禎人、池永誠、小林憲忠、山崎等、西八嗣、渡邊昌彦。胃癌診断における癌特異的抗原KK-LC-1の有用性。第116回日本外科学会定期学術集会 2016
6. 福山隆、二渡信江、市来嘉伸、山村瑠衣、荻真理子、山崎等、西八嗣、高橋禎人、小林憲忠。癌/精巢抗原KK-LC-1の胃癌における予知マーカー/予防抗原としての可能性。第20回日本がん免疫学会総会 2016
7. 江間玲、二渡信江、福山隆、高橋禎人、山崎等、西八嗣、渡邊昌彦。胃癌におけるKK-LC-1高頻度発現の原因解明。第71回日本消化器外科学会総会 2016
8. Hosoda K, Fukuyama T, Futawatari N, Ema A, Yamashita K, Takahashi Y, Watanabe M. The association between the expression of cancer/testis antigens and Helicobacter pylori infection in gastric cancer. 第75回日本癌学会総会 2016

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 2件)

名称: 胃癌細胞の検出方法、及び胃癌細胞検出キット

発明者: 福山隆、山崎大賀、藤田智子、植松崇之、小林憲忠、二渡信江、高橋禎人、西八嗣、荻真理子、山崎等

権利者: 学校法人北里研究所

種類: 特許

番号: 特開 2015-128418

出願年月日: 2014/11/19

国内外の別: 国内

名称: 早期胃癌診断キット及び早期胃癌細胞の検出方法

発明者: 福山隆、小林憲忠、野々口博史、荻真里子、山崎等、高橋禎人、西八嗣、二渡信

江、江間玲、小泉和二郎、市来嘉伸

権利者: 学校法人北里研究所

種類: 特許

番号: 特願 2016-088283

出願年月日: 2016/4/20

国内外の別: 国内

取得状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

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

二渡 信江 (FUTAWATARI, Nobue)

独立行政法人国立病院機構相模原病院

外科 医長

研究者番号: 40306600

(2) 研究分担者

福山 隆 (FUKUYAMA, Takashi)

北里大学 北里大学メディカルセンター

研究員

研究者番号: 10462251

山崎 等 (YAMAZAKI, Hitoshi)

北里大学 医学部 教授

研究者番号: 20191273

高橋 禎人 (TAKAHASHI, Yoshihito)
北里大学 医学部 講師
研究者番号 : 80245406

(3)連携研究者
()

研究者番号 :