

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成30年 5月30日現在

機関番号：34419

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15707

研究課題名(和文) 食品の違いが卵巣がんの進展に影響を及ぼすメカニズムの解析

研究課題名(英文) Investigation of the mechanism how dietary foods influence on progression of ovarian cancer.

研究代表者

松村 謙臣 (MATSUMURA, Noriomi)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：20452336

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：マウスに卵巣癌細胞を接種し、動物由来タンパクを20%含む餌を与えると、動物由来タンパクを10%含む餌や植物由来タンパクを20%含む餌を与えた場合に比して、腫瘍増殖速度が減少した。マウス血中のインシュリン濃度やIGF-1濃度は、動物由来タンパクを与えたマウスの方が植物由来タンパクを与えたマウスよりも高かった。腫瘍細胞におけるmTOR経路の活性をあらわすリン酸化4-EBP1の発現量を調べると、動物由来タンパクを与えたマウスの方が植物由来タンパクを与えたマウスよりも多かった。したがって、動物由来タンパクの摂取によって、腫瘍細胞におけるIGF-1/mTOR経路が活性化し、腫瘍細胞の増殖を促進させる。

研究成果の概要(英文)：We evaluated whether different dietary protein qualities (isocaloric diets involving animal or plant protein) could inhibit the ovarian cancer growth in mice. In the mice of the 20% plant protein group, the ovarian cancer growth was reduced in comparison to the mice in the 20% animal protein group. The serum levels of insulin and IGF-1 levels were both lower in the mice of the 20% plant protein group than in the mice of the 20% animal protein group. Immunohistochemistry revealed that the level of p-4EBP1 (one of the major downstream effectors of the mTOR pathway) of the plant protein group was weaker than that of the animal protein group. Our findings suggest that a diet high in plant protein reduces the growth of human ovarian cancer cells in mice compared to a diet high in animal protein, possibly through the lack of activation of the IGF/Akt/mTOR pathway.

研究分野：gynecological cancer

キーワード：卵巣癌 食品

1. 研究開始当初の背景

卵巣癌は婦人科悪性腫瘍の中で最も予後不良の疾患である。食事や運動といった生活習慣は、卵巣癌を含む多くの悪性腫瘍の発生・進展・再発に影響を与えることが知られている。食事としては、野菜や果物などの植物性食品に重点を置き、赤肉や加工肉を避けると再発リスクを減らすことが、多くの疫学研究で報告され、American Cancer Society のガイドラインにその食習慣が推奨されている。しかし、そのメカニズムについてはあまり明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、卵巣癌において、植物性食品の摂取をしている場合、動物性食品の摂取をしている場合に比して、癌の進展が抑制される分子メカニズムを明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) マウス卵巣癌細胞 HM-1 を B6C3F1 マウスに接種、あるいは、ID-8 を C57BL/6 マウスに接種し、動物性タンパクを 20%含む餌あるいは植物性タンパクを 20%含む餌を与えて、腫瘍の増殖やマウスの生存率の違いを調べた。
(2) 担癌マウスにおいて、血清中あるいは腹水中のインシュリンや IGF-1 の濃度が、動物性タンパクを摂取させた場合と、植物性タンパクを摂取させた場合で異なるかを調べた。
(3) マウスの癌組織において、mTOR 活性の指標であるリン酸化 4EBP1 の発現や、増殖の指標である Ki67 の発現が、動物性タンパクを摂取させた場合と、植物性タンパクを摂取させた場合で異なるかを調べた。
(4) 担癌マウスへシスプラチン投与を行った際、動物性タンパクを摂取させた場合と、植物性タンパクを摂取させた場合で、腫瘍サイズの縮小の程度が異なるかを調べた。

4. 研究成果

(1) HM-1 細胞は、動物性タンパクを含む餌を摂取させている場合、植物性タンパクを含む餌を摂取させている場合に比して、腫瘍増殖が速く、摘出した腫瘍も重かった。また、腹腔内に HM-1 細胞あるいは ID-8 細胞を注入し、腹膜播種を形成させると、動物性タンパクを含む餌を摂取させている場合、植物性タンパクを含む餌を摂取させている場合に比して、腹水貯留量が多く、生存期間が短かった。
(2) HM-1 細胞の担癌マウスにおいて、血中や腹水中のインシュリンおよび IGF-1 濃度を測定すると、動物性タンパクを含む餌を摂取させている場合、植物性タンパクを含む餌を摂取させている場合に比して、それらが高かった。
(3) HM-1 細胞の担癌マウスにおいて、癌組織でのリン酸化 4EBP の発現は、動物性タンパクを含む餌を摂取させている場合、植物性タンパクを含む餌を摂取させている場合に比

して亢進していた。また、Ki-67 陽性細胞数も増加していた。

(4) HM-1 細胞の担癌マウスにおいて、シスプラチンを投与すると、動物性タンパクを含む餌を摂取させている場合と、植物性タンパクを含む餌を摂取させている場合との比較で、腫瘍縮小の程度は変わらなかった。しかし、シスプラチン投与による体重の減少の程度は、動物性タンパクを含む餌を摂取させている方が大きく、生存期間が短かった。

結論として、動物性タンパクの摂取は、IGF-1/Akt/mTOR 経路の活性化により、腫瘍増殖を促した。また、機序は不明であるが、動物性タンパクの摂取により、シスプラチンによる有害事象が増加した。今回の研究結果により、癌患者が主に植物性食品を摂取する方が予後が良いという疫学データの理由の一端が示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者は下線)

[雑誌論文](計 25 件)

[英文原著論文]

(1) Taha AA, Koshiyama M, Matsumura N, Abiko K, Yamaguchi K, Hamanishi J, Baba T, Kharma B, Mohamed IH, Ameen MM, Ismail SA, Konishi I, Mandai M

The effect of the type of dietary protein on the development of ovarian cancer.

Oncotarget. 2018 (paper in press)

(2) Taki M, Abiko K, Baba T, Hamanishi J, Yamaguchi K, Murakami R, Yamanoi K, Horikawa N, Hosoe Y, Nakamura E, Sugiyama A, Mandai M, Konishi I, Matsumura N

Snail induces migration of tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells through CXCR2 ligand upregulation in ovarian cancer.

Nat Commun. 2018 (paper in press)

(3) Murakami R, Matsumura N, Brown JB, Higasa K, Tsutsumi T, Kamada M, Abou-Taleb H, Hosoe Y, Kitamura S, Yamaguchi K, Abiko K, Hamanishi J, Baba T, Koshiyama M, Okuno Y, Yamada R, Matsuda F, Konishi I, Mandai M

Exome Sequencing Landscape Analysis in Ovarian Clear Cell Carcinoma Shed Light on Key Chromosomal Regions and Mutation Gene Networks.

Am J Pathol. 2017 Oct;187(10):2246-2258.

doi: 10.1016/j.ajpath.2017.06.012.

(4) Ohsuga T, Yamaguchi K, Kido A, Murakami R, Abiko K, Hamanishi J, Kondoh E, Baba T, Konishi I, Matsumura N. Distinct preoperative clinical features predict four histopathological subtypes of high-grade serous carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *BMC Cancer*. 2017 Aug 29;17(1):580. doi: 10.1186/s12885-017-3573-1.

(5) Horikawa N, Abiko K, Matsumura N, Hamanishi J, Baba T, Yamaguchi K, Yoshioka Y, Koshiyama M, Konishi I. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Ovarian Cancer Inhibits Tumor Immunity through the Accumulation of Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Clin Cancer Res*. 2017 Jan 15;23(2):587-599. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0387.

(6) Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Clinical Efficacy of Ovarian Cancer Screening. *J Cancer*. 2016 Jun 25;7(10):1311-6. doi: 10.7150/jca.14615. eCollection 2016.

(7) Abou-Taleb H, Yamaguchi K, Matsumura N, Murakami R, Nakai H, Higasa K, Amano Y, Abiko K, Yoshioka Y, Hamanishi J, Koshiyama M, Baba T, Yamada R, Matsuda F, Konishi I, Mandai M. Comprehensive assessment of the expression of the SWI/SNF complex defines two distinct prognostic subtypes of ovarian clear cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016 Aug 23;7(34):54758-54770. doi: 10.18632/oncotarget.10181.

(8) Suppression of ABHD2, identified through a functional genomics screen, causes anoikis resistance, chemoresistance and poor prognosis in ovarian cancer. Yamanoi K, Matsumura N, Murphy SK, Baba T, Abiko K, Hamanishi J, Yamaguchi K, Koshiyama M, Konishi I, Mandai M. *Oncotarget*. 2016 Jul 26;7(30):47620-47636. doi: 10.18632/oncotarget.9951.

(9) Murakami R, Matsumura N, Brown JB, Wang Z, Yamaguchi K, Abiko K, Yoshioka Y, Hamanishi J, Baba T, Koshiyama M, Mandai

M, Yamada R, Konishi I. Prediction of taxane and platinum sensitivity in ovarian cancer based on gene expression profiles. *Gynecol Oncol*. 2016 Apr;141(1):49-56. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.02.027.

(10) Murakami R, Matsumura N, Mandai M, Yoshihara K, Tanabe H, Nakai H, Yamanoi K, Abiko K, Yoshioka Y, Hamanishi J, Yamaguchi K, Baba T, Koshiyama M, Enomoto T, Okamoto A, Murphy SK, Mori S, Mikami Y, Minamiguchi S, Konishi I. Establishment of a Novel Histopathological Classification of High-Grade Serous Ovarian Carcinoma Correlated with Prognostically Distinct Gene Expression Subtypes. *Am J Pathol*. 2016 May;186(5):1103-13. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.12.029.

(11) Peng J, Yoshioka Y, Mandai M, Matsumura N, Baba T, Yamaguchi K, Hamanishi J, Kharma B, Murakami R, Abiko K, Murphy SK, Konishi I. The BMP signaling pathway leads to enhanced proliferation in serous ovarian cancer-a potential therapeutic target. *Mol Carcinog*. 2016 Apr;55(4):335-45. doi: 10.1002/mc.22283.

[英文総説]

(12) Matsumura N Diet and Physical Activity after Ovarian Cancer Diagnosis *Acta Medica Kindai University*. 2017 : 42 (2) p.37-42

(13) Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Subtypes of Ovarian Cancer and Ovarian Cancer Screening. *Diagnostics (Basel)*. 2017 Mar 2;7(1). doi: 10.3390/diagnostics7010012.

(14) Mandai M, Hamanishi J, Abiko K, Matsumura N, Baba T, Konishi I. Dual faces of IFN- γ in cancer progression: a role of PD-L1 induction in the determination of pro- and anti-tumor immunity. *Clin Cancer Res*. 2016 May 15;22(10):2329-34. Review doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0224

(15) Mandai M, Hamanishi J, Abiko K,

Matsumura N, Baba T, Konishi I.
Anti-PD-L1/PD-1 immune therapies in
ovarian cancer: basic mechanism and future
clinical application.
Int J Clin Oncol. 2016 Jun;21(3):456-61.
Review.
10.1007/s10147-016-0968-y

(16) Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N,
Abiko K, Baba T, Konishi I.
PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment:
perspectives and issues.
Int J Clin Oncol. 2016 Jun;21(3):462-73.
Review.
10.1007/s10147-016-0959-z

〔和文総説〕

(17) 「がんと食事・運動」
松村謙臣
大阪産婦人科医学会誌 24号 2017 p.11-13
(18) 「卵巣明細胞癌のゲノムワイドな解
析に基づく新規治療への展望」
松村謙臣・万代昌紀
先端医療シリーズ48 臨床医のための最
新産科婦人科 2017 p.237-239、先端医療
技術研究所
(19) 「卵巣がん」
松村謙臣・小西郁生
Medical Practice 34 巻 臨時増刊号 2017
p.227-231
(20) 「卵巣腫瘍・類腫瘍」
松村謙臣
SRL 宝函 37 巻4号 2017 p.18-26
(21) 「卵巣癌のゲノム解析に基づく個別
化治療の展望」
松村謙臣
産婦人科の実際 65 巻 12 号 2016
p.1625-1631
(22) 「卵巣癌のゲノム解析と個別化治療
の展望」
松村謙臣、山口建、村上隆介、万代昌紀、
小西郁生
癌と化学療法 43 巻 1 号 2016 p.
1316-1320
(23) 「婦人科がんと予防」
松村謙臣、小西郁生
日本医師会雑誌 145 巻 1 号 2016
p.35-39

(24) 「がん、再発がん」
馬場長、安彦郁、北村幸子、堀江昭史、
松村謙臣、山口建、近藤英治、濱西潤三、
伊藤美幸、小西郁生
産婦人科の実際 65 巻 2 号 2016
p.141-146

(25) 「卵巣高異型度漿液性腺癌のゲノム
研究」
松村謙臣、小西郁生
産婦人科の進歩 68 巻 1 号 2016 p.48-50

〔図書〕(計4件)

(1) “Ovarian Cancer Genome and Molecular
Experimental Sciences”

Noriomi Matsumura, Ikuo Konishi
Frontiers in Ovarian Cancer Science
p.143-154 (2017) Springer

(2) "Diversity in Pathology and Genomics in
Ovarian Cancer"

Noriomi Matsumura
Precision Medicine in Gynecology and
Obstetrics p.117-126 (2017) Springer

(3) 「がんと食事・運動」

松村謙臣
心臓血管病の予防 -健康長寿を目指して
- p.62-72 (2016) 太洋堂

(4) 「卵巣がんの治療」

松村謙臣、小西郁生
卵巣・卵管腫瘍病理アトラス 改訂・改
題第2版(2016)総論4 p.31-36 文光
堂

〔特別講演〕(計1件)

(1) 「卵巣がんの予後改善のための取り組み
～ライフスタイルと卵巣がんの予後～」

松村謙臣
第16回 OCEAN study 臨床セミナー 2017年
10月7日、ハートンホテル心斎橋、大阪市

〔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.med.kindai.ac.jp/gyne/gyne_research.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

松村 謙臣 (MATSUMURA, Noriomi)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号: 20452336