

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10974

研究課題名(和文) 軟部肉腫に対するCD109を標的とした臨床応用

研究課題名(英文) Establishment of the testing targeted for CD109 antigen in soft tissue sarcoma

研究代表者

江森 誠人 (Emori, Makoto)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：20580286

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は軟部肉腫における早期の再発転移診断を可能とする血漿バイオマーカー検査を確立することである。CD109タンパクは正常組織では非常に限られた細胞にのみ発現する膜タンパクで、発癌との関連が注目されている。血清中のCD109量は、原発巣切除前と再発時では有意差は認めなかった。しかし検討した症例は4例であり、今後症例の蓄積を行って再検討する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

軟部肉腫においては、癌種のように再発・転移の早期発見を可能とする腫瘍マーカーは存在しない。我々は軟部肉腫において早期の再発・転移の検出を可能とするような血清マーカーの同定を目指した。特にCD109に着目した。しかしCD109においては、再発・転移時にも血清存在中のCD109抗原量に有意な差は認められず、再発・転移の検出を可能とするマーカーとはなりえなかった。今後新しいマーカーの同定が必要である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to establish the testing to detect early local recurrence or distant metastasis in soft tissue sarcomas. CD109 is a TGF- β co-receptor that regulates TGF- β receptor endocytosis and degrading. This relation may be associated with tumor proliferation, and immunohistochemical studies have demonstrated high level of expression in various cancers. We investigated the amount of CD109 antigen in serum in four patients who developed distant metastasis and compared the amount of CD109 between the preoperative and the distant metastasis phase. However, there were no significant change.

研究分野：骨軟部腫瘍

キーワード：軟部肉腫 CD109

1. 研究開始当初の背景

軟部肉腫とは間葉系組織に由来する悪性非上皮系腫瘍である。ここ 40 年における手術法、化学療法、放射線治療を合わせた集学的治療の治療法の進歩により、治療成績は大きく改善した。しかし既存の抗がん剤を使用した治療プロトコールでは、これ以上の治療成績改善は困難である。特に転移をきたした症例では、予後は依然として不良であり、転移症例の予後改善を行えば軟部肉腫患者の予後は向上する。われわれは軟部肉腫患者の予後改善のために、早期の再発転移発見に有用なバイオマーカー検査の確立と腫瘍特異的な新規免疫療法の開発を目指している。

われわれは、軟部肉腫のなかでも比較的稀な類上皮肉腫の細胞株 (ESX) の樹立に成功し、ALDEFLUOR assay を用いて、ESX にも ALDH1A1 活性が高い細胞集団 (ALDH high) は癌幹細胞の性質を有していることを見出した。また遺伝子発現プロファイリングを行い、ALDH high で細胞膜タンパクである CD109 が高発現していることを見出した。CD109 は細胞表面に存在する GPI 糖タンパクであり、正常細胞では気管支上皮など非常に限られた細胞にのみ発現しており、さまざまな癌腫に高発現している。われわれは、CD109 が ESX における癌幹細胞の特異的マーカーになりうること、CD109 タンパクの発現をノックダウンすると増殖能が低下すること、粘液線維肉腫などさまざまな軟部肉腫で高発現しており、転移を来した症例で有意に発現していること、さらに軟部肉腫の独立した予後因子となることを国内外で初めて明らかにした (Emori M, et al. Plos One 2013, J Surg Oncol 2015)。CD109 タンパクは生存には必須ではなく (Mii S, et al. Am J Pathol 2012)、正常組織にはほぼ発現しないことから治療標的になりえる。軟部肉腫における転移病巣としては、肺転移が最も多く、死亡の主要原因である。肺転移の個数は、予後因子として報告され、早期の転移巣切除により生存率向上が報告されている (Casson AC, et al. Cancer 1992)。このため、現在でも臨床応用されていない、軟部肉腫に対する転移診断を可能とするバイオマーカー検査の確立することは、肺転移の早期発見を可能とし、予後改善につながると考えられる。

2. 研究の目的

CD109 タンパクは転移をきたした症例で有意に発現していることから、CD109 タンパクの発現は軟部肉腫の転移能獲得に深く関わっているものと考えられる。CD109 タンパクは、正常組織にはほぼ発現していないため、血漿中の CD109 タンパクの存在は再発あるいは転移のマーカーになりうる。これまで CD109 タンパクは phosphatidylinositol phospholipase (PIPLC) により soluble CD109 (sCD109) タンパクとして血漿中に分泌されることが分かっている (Li C, et al. Biochem J 2016)。この sCD109 を血漿中から同定することで、再発転移のマーカーとなりうるかを検討する。

3. 研究の方法

血液から血漿の分離

CD109 が存在する血漿を分離する。当院の IRB 承認下で、軟部肉腫患者初診時、手術後、再発時/転移時の血液を 50ml 採取する。リンフォプレップをフィルター付きチューブに満たした後、血液を混和し、1000G で遠心することで、血球と血漿が分離される。血漿をクライオチューブにて -80 で保存する。

sCD109 の定量化による再発転移の検討

血漿中の sCD109 は ELISA kit (IBL) を用いて定量化が可能である (Sakakura H, et

al. Plos One 2014)。患者初診時、手術後、再発時、転移時の血漿から sCD109 を定量化し、健康人の血漿 sCD109 値をコントロールとして、再発転移のバイオマーカーとなりうるか比較検討する。

4 . 研究成果

軟部肉腫においては、癌種のように再発・転移の早期発見を可能とする腫瘍マーカーは存在しない。我々は軟部肉腫において早期の再発・転移の検出を可能とするような血清マーカーの同定を目指した。特に CD109 に着目した。症例 4 例について検討を行った。しかし CD109 においては、再発・転移時にも血清存在中の CD109 抗原量に有意な差は認められず、再発・転移の検出を可能とするマーカーとはなりえなかった。今後新しいマーカーの同定が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Emori Makoto, Nagoya Satoshi, Sugawara Masato, Mizushima Emi, Shimizu Junya, Murahashi Yasutaka, Murase Kazuyuki, Takada Kohichi, Sugita Shintaro, Takagi Michiaki, Hasegawa Tadashi, Yamashita Toshihiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Secondary malignant giant cell tumor of bone with histone H3.3 mutation: A case series	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2018.11.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu Junya, Emori Makoto, Okada Yohei, Hasegawa Tadashi, Yamashita Toshihiko	4. 巻 2018
2. 論文標題 Arthroscopic Resection for Benign Fibrous Histiocytoma in the Epiphysis of the Femur	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Case Reports in Orthopedics	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/8030862	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Emori M, Kaya M, Irifune H, Takahashi N, Shimizu J, Mizushima E, Murahashi Y, Yamashita T.	4. 巻 99
2. 論文標題 Vascularised fibula grafts for reconstruction of extremity bone defects after resection of bone and soft tissue tumours: A single-institutional study of 49 patients.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bone Joint Journal	6. 最初と最後の頁 1237-1243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1302/0301-620X	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 江森誠人, 塚原智英, 杉田真太郎, 園田智子, 村橋靖崇, 清水淳也, 水島衣美, 相馬有, 佐々木幹人, 加谷光規, 名越智, 長谷川匡, 和田卓郎, 山下敏彦	4. 巻 59
2. 論文標題 CD109は粘液線維肉腫の予後予測因子である	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 北海道整災外	6. 最初と最後の頁 6-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Emori M, Tamakawa M, Kaya M, Takada K, Murase K, Fujita C, Sato S, Takahashi R, Hatanaka KC, Sugita S, Hirano H, Yamashita T, Hasegawa T	4. 巻 67
2. 論文標題 Atypical presentation of primary pulmonary epithelioid sarcoma misdiagnosed as non-small cell lung cancer.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 222-224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12503.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murahashi Y, Emori M, Shimizu J, Anzai K, Tanaka T, Naka N, Tsuchie H, Nagasawa H, Miyakoshi N, Shimada Y, Yamashita T.	4. 巻 -
2. 論文標題 The Value of the Black Fiber Sign on T1-weighted Images for Predicting Stability of Desmoid Fibromatosis Managed Conservatively	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-020-06953-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Junya, Emori Makoto, Murahashi Yasutaka, Sonoda Tomoko, Mishina Taijiro, Miyajima Masahiro, Watanabe Atsushi, Sugita Shintaro, Takada Kohichi, Murase Kazuyuki, Hasegawa Tadashi, Yamashita Toshihiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Pulmonary metastasectomy is associated with prolonged survival among patients with bone and soft tissue sarcoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2020.2009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Emori Makoto, Tsuchie Hiroyuki, Nagasawa Hiroyuki, Sonoda Tomoko, Tsukamoto Arikiko, Shimizu Junya, Murahashi Yasutaka, Mizushima Emi, Takada Kohichi, Murase Kazuyuki, Iesato Kotoe, Igarashi Keita, Hori Tsukasa, Yamamoto Masaki, Sugita Shintaro, Miyakoshi Naohisa, Hasegawa Tadashi, Shimada Yoichi, Yamashita Toshihiko	4. 巻 2019
2. 論文標題 Early Lymph Node Metastasis May Predict Poor Prognosis in Soft Tissue Sarcoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/6708474	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakahashi Naoya, Emori Makoto, Tsuchie Hiroyuki, Nagasawa Hiroyuki, Sonoda Tomoko, Takada Kohichi, Miyajima Masahiro, Watanabe Atsushi, Shimada Yoichi, Yamashita Toshihiko	4. 巻 120
2. 論文標題 Treatment outcome of chest wall soft tissue sarcomas: Analysis of prognostic factors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 1235 ~ 1240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jso.25708	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Junya, Emori Makoto, Nagoya Satoshi, Sasaki Mikito, Tateda Kenji, Yamashita Toshihiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Chondrosarcoma mimicking MRI of the osteonecrosis of the femoral head: a case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BJR case reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/bjrcr.20170098	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Itabashi Takahide, Emori Makoto, Terashima Yoshinori, Hasegawa Tadashi, Shimizu Junya, Nagoya Satoshi, Yamashita Toshihiko	4. 巻 6
2. 論文標題 Hemangioma of the rib showing a relatively high 18F-FDG uptake: a case report with a literature review	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Radiologica Open	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2058460117728416	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	塚原 智英 (Tsukahara Tomohide) (20404634)	札幌医科大学・医学部・准教授 (20101)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	清水 淳也 (Shimizu Junya) (00826802)	札幌医科大学・医学部・道兼任教員 (20101)	