

平成 22 年 5 月 25 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007 ～ 2009
 課題番号：19591629
 研究課題名（和文） 悪性胸膜中皮腫の増殖シグナル分子を標的とした局所制御法の開発
 研究課題名（英文） Development of local regulation strategy for malignant pleural mesothelioma
 研究代表者
 吉野 一郎（YOSHINO ICHIRO）
 千葉大学・大学院医学研究院・教授
 研究者番号：40281547

研究成果の概要（和文）：高度難治性腫瘍である悪性胸膜中皮腫でも切除可能な場合には根治切除である胸膜肺全摘を含む集学的治療（化学療法、放射線療法）により長期生存が得られることがあり、因子解析により条件を検討したところ、比較的短時間に完全切除が可能な症例でPSが良好であること、と判明した。しかしながらそのような症例は全患者の約2割程度であった。細胞株を用いた検討にて糖代謝に関わるtype II hexokinaseに対するsiRNA干渉法により増殖を制御できることが判明した。さらにSendai virusをベクターにした治療法を検討中である。

研究成果の概要（英文）：Malignant pleural mesothelioma is highly malignant, however, sometimes long-term survivor has been reported. In our clinical analysis, the conditions of the long-term survival were complete resection, short operative time and good PS although such patients with the conditions are estimated as approximately 20% of the patients. During establishment of the novel local therapy for the disease, siRNA interference of type II hexokinase gene was observed to suppress proliferative activity of mesothelioma cells. In order to establish stable gene therapy, in vitro transfection using Sendai virus vector has been tried.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：胸膜中皮腫、遺伝子治療、分子標的治療、糖代謝、ヘキソキナーゼ、遺伝子治療

1. 研究開始当初の背景

悪性胸膜中皮腫は診断時より未治療にて経過すると6カ月、化学療法や外科療法がなされた場合でも平均12カ月前後の余命の高難治性疾患である。胸膜中皮腫は胸腔という閉鎖空間に発生する疾患であることより、強力な薬剤や遺伝子治療が適応できる可能性がある。糖代謝に着目しtype II hexokinaseを標的とした遺伝子治療の確立を目指す。

2. 研究の目的

胸膜悪性中皮腫特有の生物学的性質や遺伝子背景を解析し、特定のkey moleculeの発現を抑制する遺伝子治療を開発する。

3. 研究の方法

- (1) 臨床胸膜中皮腫における局所療法の意義について解析する。
- (2) 手術検体より腫瘍関連遺伝子発現について解析する。
- (3) 中皮腫細胞株を用いた遺伝子治療の可能性について検討する。

4. 研究成果

- (1) 65例の後ろ向き解析では、胸膜肺全摘を中心とする外科療法の成績は有意に非手術例よりも良好であった。
- (2) 16切除標本を用いた検討で、epithelial membrane antigenの発現が特異的に認められたが、糖代謝関連膜短蛋白であるglut1は25%にしか認められなかった。
- (3) type II hexokinaseに対するsiRNAを用いたin vitro増殖阻止実験(MMAアッセイ)ではコントロールに比べ有意に増殖阻止効果を認めた。

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11件)

- ① Yoshino M, Yoshino I, et al Promoter hypermethylation of the p16 and Wif-1 genes as an independent prognostic marker in stage IA non-small cell lung cancers. *Int J Oncol*, 査読有, 2009 Nov;35(5):1201-9.
- ② Alaa M, Yoshino I, et al. Prostaglandin E2 receptor 2 overexpression in squamous cell carcinoma of the lung correlates with p16INK4A methylation and an unfavorable prognosis. *Int J Oncol*. 査読有, 2009, Mar;34(3):805-12.
- ③ Hiroshima K, Yoshino I, et al. Malignant pleural

mesothelioma: clinicopathology of 16 extrapleural pneumonectomy patients with special reference to early stage features. *Pathol Int*, 査読有 2009, 59(8):537-45.

- ④ Wong MK, Yoshino I, et al. Endobronchial ultrasound for diagnosis of synchronous primary lung cancers. *LungCancer* 査読有, 2009 Jan;63(1):154-7.
- ⑤ Moriya Y, Iyoda A, Kasai Y, Sugimoto T, Hashida J, Nimura Y, Kato M, Takiguchi M, Fujisawa T, Seki N, Yoshino I. Prediction of lymph node metastasis by gene expression profiling in patients with primary resected lung cancer. *LungCancer*, 査読有 2009 Apr;64(1):86-91
- ⑥ Yohena T, Yoshino I, Takenaka T, Kameyama T, Ohba T, Kuniyoshi Y, Maehara Y. Upregulation of hypoxia-inducible factor-1alpha mRNA and its clinical significance in non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 査読有, 2008 Mar;4(3):284-90.
- ⑦ Suzuki M, Yoshino I. Identification of microRNAs caused by DNA methylation that induce metastasis. *Future Oncology*, 査読無 2008, 38(11):993-8.
- ⑧ Iyoda A, Yusa T, Kadoyama C, Sasaki K, Kimura H, Yamakawa H, Shiba M, Fujisawa T, Yoshino I. Diffuse malignant pleural mesothelioma: a multi-institutional clinicopathological study. *Surgery Today*, 査読有, 2008, 38(11):993-8.
- ⑨ Takenaka T, Yoshino I, Kouso H, Ohba T, Yohena T, Osoegawa A, Shoji F, Maehara Y. Combined evaluation of Rad51 and ERCC1 expressions for sensitivity to platinum agents in non-small cell lung. *International Journal of Cancer*, 査読有, 2007 Aug 15;121(4):895-900
- ⑩ Yoshino I, Kometani T, Shoji F, Osoegawa A, Ohba T, Kouso H, Takenaka T, Yohena T, Maehara Y. Induction of

transition-related genes by benzo(a)pyrene in lung cancer cells. *Cancer*, 査読有, 2007 Jul 15;110(2):369-74.

- ⑪ Yohena T, Yoshino I, Takenaka T, Ohba T, Kouso H, Osoegawa A, Hamatake M, Oda S, Kuniyoshi Y, Maehara Y. Relationship between the loss of heterozygosity and tobacco smoking in pulmonary adenocarcinoma. *Oncology Report*, 査読有, 2007;16(7):333-9.

〔学会発表〕（計4件）

- ① 吉野一郎、由佐俊和、門山周文、木村秀樹、斎藤幸雄、柴光利、山川久美、期悪性胸膜中皮腫の集学的治療における胸膜外肺全摘術の成績と意義, 第26回日本呼吸器外科学会総会, 2009年5月13日, 九州
- ② 吉野一郎, 中皮腫-外科医よして何ができるか-, 第147回日本胸部外科学会関東甲信越地方会, 2008年9月6日, 東京
- ③ 吉野一郎, 切除可能胸膜中皮腫に対する集学的治療の意義, 第49回日本臨床細胞学会, 2008年6月7日, 東京
- ④ 吉野一郎、他、I-III期悪性胸膜中皮腫の集学的治療における胸膜外肺全摘術の意義, 第24回日本呼吸器外科学会総会, 2007年5月18日, 横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉野 一郎 (YOSHINO ICHIRO)
千葉大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号: 40281547

(2) 研究分担者

庄司文裕 (SHOUJI FUMIFIRO)
九州大学・大学院・医員
研究者番号: 90444851
米谷卓郎 (KOMETANI TAKUROU)
九州大学・大学病院・医員
研究者番号: 00452764
米満吉和 (YONEMITU YOSHIKAZU)
九州大学・大学院医学研究院・特任教授
研究者番号: 40315065

(H19→H20 連携研究者)

(3) 連携研究者

星野 英久 (HOSHINO HIDEHISA)
千葉大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 90507188
守屋 康充 (MORIYA YASUMITU)
千葉大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 90375692