

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 12 月 4 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591691

研究課題名（和文）消化器癌におけるCD24の発現とその癌進展における重要性に関する研究

研究課題名（英文）Clinical research of CD24 expression and the importance on tumor progression.

研究代表者 加藤 広行（Kato Hiroyuki）

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：70224532

研究成果の概要(和文)：日本では消化器癌の発生が多い。患者の予後の改善のために、診断や治療のために新しいバイオマーカーは必要である。本研究では、腫瘍細胞進展に関与している細胞接着糖タンパク分子 CD24 の機能について研究した。

CD24 の発現は癌細胞の進展において特に浸潤に関する機能について関与が深いと考えられ、消化器癌の進行においてのバイオマーカーとなりうる可能性があり、新しい分子標的薬剤を創薬する可能性があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Mortality rates due to gastric cancer are high in Japan. To improve patient prognosis, new biomarkers for diagnosis and treatment are urgently required. In this study we investigated the role of CD24, a cell adhesion glycoprotein implicated in tumor cell proliferation, which is used as a prognostic marker in various cancers.

CD24 upregulation was significantly correlated with depth of invasion and pathological high stage. We observed a relationship between high CD24 expression and lymph node metastasis, venous invasion and lymphatic invasion, however there were not statistically significant. CD24 expression tended to be higher in cell lines derived from differentiated gastric carcinoma, including those derived from lymph node metastasis.

CD24 expression is a potential biomarker for digestive cancer prognosis, and provides a new molecular target for therapeutic strategies.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2009年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 2010年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 2011年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 2,900,000 | 870,000 | 3,770,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：食道外科学、CD24

1. 研究開始当初の背景

CD24 は 31 のアミノ酸で構成されている glycosylphosphatidylinositol 結合型シアロ蛋白である。正常では Bリンパ球前駆細胞、好中球、神経細胞や一部の上皮細胞の細胞膜に存在し、乳癌、前立腺癌、膀胱癌、大腸癌、食道癌など数多くの種々の悪性腫瘍で発現している。また CD24 は p-selectin の ligand でもあり、血管内皮細胞や血小板に p-selectin を介して結合し、腫瘍細胞の増殖、転移さらには、アポトーシスに参与する可能性が報告されている。が、未だ不明な点が多い。

2. 研究の目的

CD24 は、glycosylphosphatidylinositol anchor を介し細胞膜と結合したムチン様の構造を示す細胞表面蛋白である。腫瘍組織における CD24 の機能についてこれまでに、fibronectin や collagen、laminin との細胞接着機能や、Ral GTPase による制御などが報告されているが、未だ不明な点も多い。胃癌における CD24 の関与、意義については現在のところ報告の数が少なく、本研究では、消化器癌、特に胃癌における CD24 の発現を調べ、その意義について検討し、腫瘍内での CD24 の機能について解析を行う。

3. 研究の方法

2001年から2009年までの胃癌手術症例173例の摘出標本から得たホルマリン固定切片を用いて CD24 の発現を免疫組織学的に検討し、臨床病理学的因子(年齢、性別、腫瘍最大径、分化度、壁深達度、リンパ節転移、進行度、リンパ管侵襲、静脈侵襲)および予後との関係を解析した。そして連続切片においては Ki67 Labeling Index の検討も行い、CD24 の発現との相関についても検討した。また 6 種類の cell line (Kato III, MKN1, MKN28, MKN45, MKN74, and HGC-27) を用いて Western blot 法での検討を行った。

4. 研究成果

免疫染色 (Figure1, 2, 3, 4, 5) において CD24 の発現は発現なしが 47 例、発現率 10%未満が 44 例、10%以上 50%未満の発現が 29 例、50%以上が 53 例であり、10%以上の発現率の症例を陽性とし、CD24 陰性は 91 例、陽性は 82 例の結果を得た。

臨床病理学的因子との検討では、CD24 と深達度、進行度において統計学的に有意な関連が認められ、またリンパ節転移、静脈浸潤、リンパ管浸潤において CD24 の高発現がこれら因子の増悪と関連する傾向が認められたが、統計学的には有意な差はなかった。その他の性別、年齢、腫瘍最大径、分化度、遠隔転移との関連は認められなかった。CD24 と生存率検討では、統計学的には有意ではなかったが CD24 の発現している症例が予後の悪い傾向

にあった (Figure6)。Ki-67 Labeling index との有意な相関関係は認められなかった (Figure7)。また細胞株を用いた Western blot 法での解析では MKN28, MKN74 においてその他の細胞腫より CD24 の発現が多かった (Figure8)。

これらの結果により、CD24 は癌細胞の進展において特に浸潤に関する機能について関与が深いと考えられた。

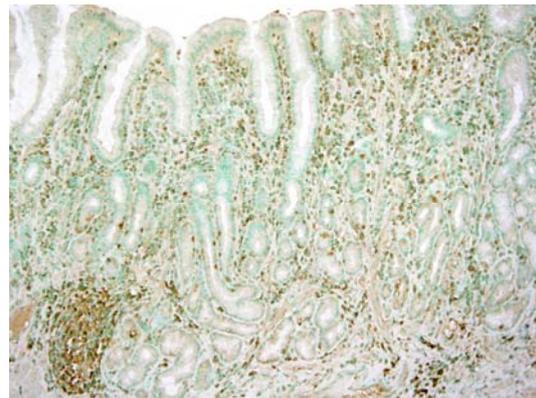


Figure1 CD24 陰性例(100倍)

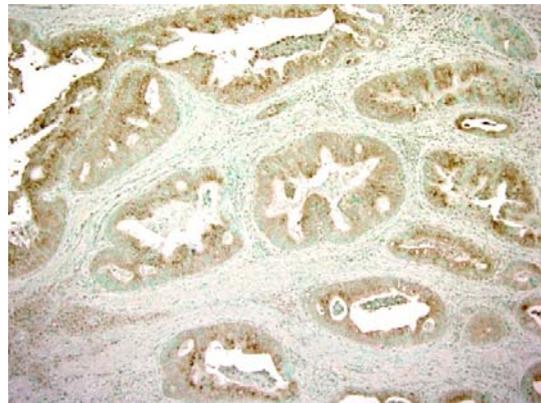


Figure2 CD24 分化型胃癌陽性例(40倍)

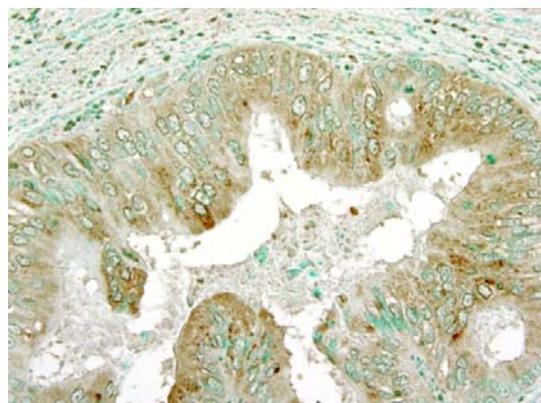


Figure3 CD24 分化型胃癌陽性例(400倍)

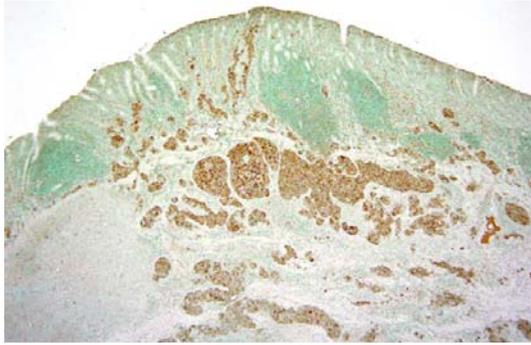


Figure4 CD24 未分化型胃癌陽性例(40 倍)

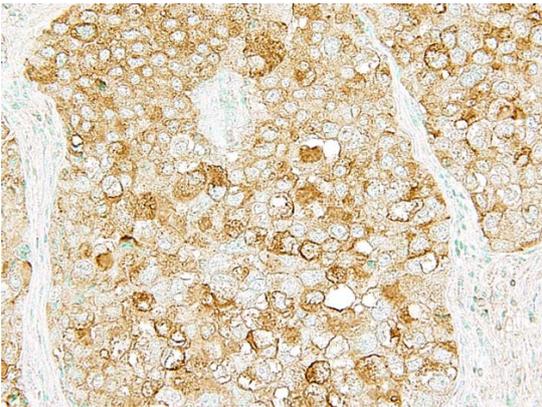
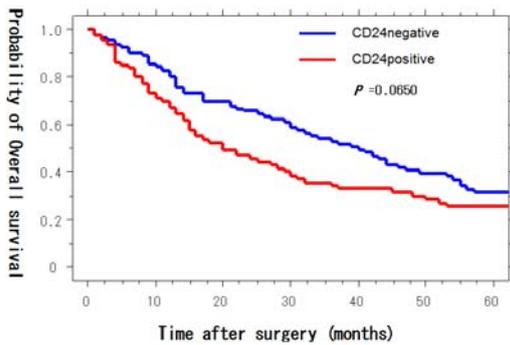


Figure5 CD24 未分化型胃癌陽性例(400 倍)

Figure6 CD24 発現と予後の関係

Figure7 CD24 発現と Ki-67LI の関係

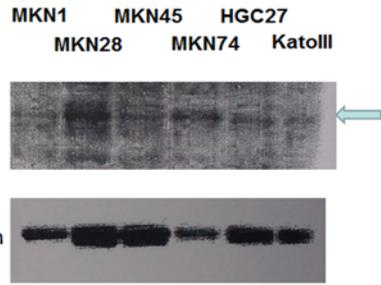
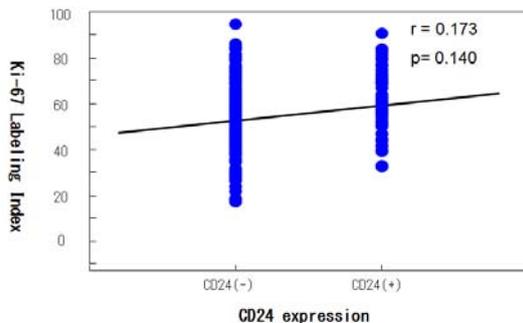
Figure8 胃癌細胞株を用いた Western blot



による CD24 の発現

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 3 件)

- ① Takahashi M, Nakajima M, Ogata H, Domeki Y, Ohtsuka K, Iharai K, Kurayama E, Yamaguchi S, Sasaki K, Miyachi K, Kato H: CD24 expression is associated with progression of gastric cancer. Hepatogastroenterology. 査読有 2012, In press
DOI 10.5754/hge12763
- ② Tsumuraya M, Kato H, Miyachi K, Sasaki K, Tsubaki M, Akimoto K, Sunagawa M:
Comprehensive analysis of genes involved in the malignancy of gastrointestinal stromal tumors. Anticancer Research, 査読有、Vol. 30、2010、2705-2712. (<http://ar.iiajournals.org/gca?submit=Go&gca=anticancer%3B30%2F7%2F2705&allch=>)
- ③ Sano A, Kato H, Sakurai S, Sakai M, Tanaka N, Inose T, Saito K, Sohda M, Nakajima M, Nakajima T, Kuwano H: CD24 Expression Is a Novel Prognostic Factor in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. Ann Surg Oncol. 査読有、16 巻、2009、506-514. (<http://link.springer.com/article/10.1245%2Fs10434-008-0252-0>)

[学会発表] (計 4 件)

- ① 高橋 雅一: 胃癌における CD24 発現と臨床病理学的検討. 第 49 回日本癌治療学会学術集会、2011/10/27、名古屋国際会議場(名古屋)
- ② 高橋 雅一: 胃癌における CD24 発現と臨床病理学的因子・予後とその関連. 第7回日本消化管学会総会学術集会、2011年2月18日、国立京都国際会館(京都市)
- ③ 佐野 彰彦: 食道癌切除症例における CD24 発現の検討. 第7回日本消化管学会総会学術集会、2011年2月18日、国立京都国際会館(京都市)
- ④ 高橋 雅一: 胃癌における CD24 発現と臨床病理学的検討. 第21回日本消化器癌発生学会総会、2010年11月18日、軽井沢プリンスホテルウエスト(軽井沢町)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 広行 (Kato Hiroyuki)
獨協医科大学・医学部・教授
研究者番号: 70224532

(2) 研究分担者

依田 紀仁 (Yoda Norihito)
獨協医科大学・医学部・講師
研究者番号: 40383038
椿 昌裕 (Tsubaki Masahiro)
獨協医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 70306158
佐々木 欣郎 (Sasaki Kinro)
獨協医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 50245099
藤田 昌紀 (Fujita Masanori)
獨協医科大学・医学部・講師
研究者番号: 30383037
中島 政信 (Nakajima Masanobu)
獨協医科大学・医学部・講師
研究者番号: 40451710
高橋 雅一 (Takahashi Masakazu)
獨協医科大学・医学部・助教

(3) 連携研究者

宗田 真 (Sohda Makoto)
国立大学法人群馬大学・医学部・助教
研究者番号: 70507326
浅尾 高行 (Asao Takayuki)
国立大学法人群馬大学・医学部・准教授
研究者番号: 40212469
佐野 彰彦 (Sano Akihiko)
国立大学法人群馬大学・医学部・医員
研究者番号: 20431702
桑野 博行 (Kuwano Hiroyuki)
国立大学法人群馬大学・医学部・教授
研究者番号: 90186560
田中 成岳 (Tanaka Naritake)
国立大学法人群馬大学・医学部・助教
研究者番号: 30546726