

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6月13日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591707

研究課題名（和文）：免疫機構を応用した癌リンパ節微小転移の制御に関する基礎的・臨床的研究

研究課題名（英文）：Treatment strategy for micro-lymph node metastases using anti-tumoral immunological mechanism

研究代表者：石神 純也 (Sumiya Ishigami)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号：90325803

研究成果の概要（和文）：

各種癌はリンパ節転移を伴うことが知られており、リンパ節郭清を併施している。リンパ節転移の中にも微小な転移が存在し、微小転移陽性症例の予後が不良なこと、腫瘍から産生されるケモカインのよりリンパ管内を腫瘍が遊走しやすくなり、易転移の状況が形成されることが知られている。一方、多数の微小転移の形成が各種手技により報告されているが、その微小転移巣が必ずしも臨床上、顕性化しないことが予想される。我々はリンパ節微小転移モデルを作成し、微小転移の動向を基礎的・臨床的に観察し、抗腫瘍免疫の観点から考察を行った。腫瘍に発現したCD166およびCD168は周囲の間質と関係を持ちながら腫瘍の進展浸潤に有利に働き、胃癌の生物学的悪性度の指標となることを明らかにした。B17F1にリポフェクチン法でGFPを導入したマウスメラノーマ細胞を用いてリンパ節微小転移モデルの作成は可能で、リンパ節転移のみを形成できる実験系を確立したが、微小なGFPの検出が困難であり、次の研究の課題として実験継続中である。

研究成果の概要（英文）：

We tried to clarify the association between chemokine expression and clinicopathological factors in gastrointestinal cancer, moreover we investigated how host immune function affect for micro lymph node metastases using mouse model. We showed the expression of CD166 and CD168 in gastric cancer positively correlated with clinical factors and was selected as prognostic marker in gastric cancer for the first time. We could establish micro lymph node metastases model using GFP transfected B17F1 and C57BL.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
2011年度	400,000	120,000	520,000
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

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：リンパ節転移 抗腫瘍免疫機構 リンパ節転移モデル ケモカイン

1. 研究開始当初の背景

各種癌はリンパ節転移を伴うことが知られており、リンパ節郭清を併施している。リンパ節転移の中にも微小な転移が存在し、微小転移陽性症例の予後が不良なこと、腫瘍から産生されるケモカインのよりリンパ管内を腫瘍が遊走しやすくなり、易転移の状況が形成されることが知られている。一方、多数の微小転移の形成が各種手技により報告されているが、その微小転移巣が必ずしも臨床上、顕性化しないことが予想される。

2. 研究の目的

微小転移の動向を基礎的・臨床的に観察し、抗腫瘍免疫の観点から考察を行う。

3. 研究の方法

腫瘍ケモカインの評価は免疫組織学的に行った。すなわち、当教室で根治切除された消化器癌症例のうち、長期予後が判明している症例を対象とした。腫瘍最大断面のパラフィン切片を脱パラフィン化したのち、CCR7、CXCR4を1次抗体に反応させ、ABC法で可視化した。ケモカインの発現の評価は以前の論文に従い行った。ケモカイン陽性症例とリンパ節微小転移陽性症例の相関を統計学的に解析する。また、ケモカイン陽性症例のリンパ節転移以外の臨床病理学的因子（壁深達度、脈管侵襲、組織型、腫瘍長径 再発）との関連性を統計学的に解析した。

マウスメラノーマ細胞であるB17F1にリポフェクチン法でGFPを導入した。マウス足底に腫瘍を摂取し 膝窩の所属リンパ節に微小リンパ節転移を形成モデルを作成し、微小転移の動向を抗腫瘍免疫の観点から検討した。

4. 研究成果

ケモカイン陽性症例では深達度、リンパ節転移と有意の関連性を認め、予後不良因子の一つとして同定された。生検組織標本でのケモカインの検索は腫瘍悪性度の評価に有用であることが示唆された。

マウスメラノーマ細胞であるB17F1にリポフェクチン法でGFPを導入した。マウス足底に腫瘍を摂取し 膝窩の所属リンパ節にリンパ節転移を形成した。このセルラインはリンパ節転移を形成するが肺や肝臓など遠隔に転移が形成されないことを確認した。

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20件)

1) Owaki T, Matsumoto M, Okumura H, Uchicado Y, Kita Y, Setoyama T, Sasaki K, Sakurai T, Omoto I, Shimada M, Sakamoto F, Yoshinaka H, Ishigami S, Ueno S, Natsugoe S. Endoscopic ultrasonography is useful for monitoring the tumor response of neoadjuvant chemoradiation therapy in esophageal squamous cell carcinoma. Am J Surg. 2012;203(2):191-7 査読あり

2) Ishigami S, Ueno S, Arigami T, Arima H, Uchikado Y, Kita Y, Sasaki K, Nishizono Y, Omoto I, Kurahara H, Matsumoto M, Kijima Y, Natsugoe S. Clinical implication of CD166 expression in gastric cancer. J Surg Oncol. 2011;103:57-61 査読あり

3) Ueno S, Sakoda M, Kurahara H, Iino S, Minami K, Ando K, Mataka Y, Maemura K, Ishigami S, Takumi K, Fukukura Y, Natsugoe S. Is delayed liver resection appropriate for patients with metachronous colorectal metastases? Ann Surg Oncol. 2011 ;18:1104-9. 査読あり

4) Ueno S, Sakoda M, Kurahara H, Iino S, Minami K, Ando K, Mataka Y, Maemura K, Ishigami S, Shinci H, Natsugoe S. Safety and efficacy of early postoperative

hyperbaric oxygen therapy with restriction of transfusions in patients with HCC who have undergone partial hepatectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2011 Jan;396(1):99-106 査読あり

5) Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, Mizoguchi T, Ishigami S, Nakajo A, Arima H, Ueno S, Natsugoe S. Oncoplastic surgery in Japanese patients with breast cancer close to the areola: partial mastectomy using periareolar mammoplasty: a case report. *Case Rep Surg.* 2011;2011:121985 査読あり

6) Aoki M, Ishigami S, Uenosono Y, Arigami T, Uchikado Y, Kita Y, Kurahara H, Matsumoto M, Ueno S, Natsugoe S. Expression of BMP-7 in human gastric cancer and its clinical significance. *Br J Cancer.* 2011 ;104(4):714-8 査読あり

7) Arigami T, Uenosono Y, Hirata M, Yanagita S, Ishigami S, Natsugoe S. B7-H3 expression in gastric cancer: a novel molecular blood marker for detecting circulating tumor cells. *Cancer Sci.* 2011 ;102(5):1019-24. 査読あり

8) Uchikado Y, Okumura H, Ishigami S, Setoyama T, Matsumoto M, Owaki T, Kita Y, Natsugoe S. Increased Slug and decreased E-cadherin expression is related to poor prognosis in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2011;14(1):41-9 査読あり

9) Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, Mizoguchi T, Ishigami S, Arima H, Nakajo A, Ueno S, Natsugoe S. Oncoplastic surgery combining partial mastectomy with breast reconstruction using a free nipple-areola graft for ductal carcinoma in situ in a ptotic breast: report of a case. *Surg Today.* 2011 ;41(3):390-5. 査読あり

1 0) Kijima Y, Yoshinaka H, Funasako Y, Kaneko K, Hirata M, Mizoguchi T, Ishigami S, Arima H, Nakajo A, Ueno S, Natsugoe S. Immediate breast reconstruction using autologous free dermal fat grafts provides better cosmetic results for patients with upper inner cancerous lesions. *Surg Today.* 2011;41(4):477-89 査読あり

1 1) Ishigami S, Ueno S, Nishizono Y, Matsumoto M, Kurahara H, Arigami T,

Uchikado Y, Setoyama T, Arima H, Yoshiaki K, Kijima Y, Kitazono M, Natsugoe S. Prognostic impact of CD168 expression in gastric cancer. *BMC Cancer.* 2011 24;11:106. 査読あり

1 2) Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S, Aoki T, Kashiwagi H, Hirakawa K, Sawada T, Yamamura Y, Itoh S, Hirata K, Ohta K, Mafune K, Nakane Y, Kanda T, Furukawa H, Sasaki I, Kubota T, Kitajima M, Aikou T. Postoperative long-term evaluation of interposition reconstruction compared with Roux-en-Y after total gastrectomy in gastric cancer: prospective randomized controlled trial. *Am J Surg.* 2011 ;202(3):247-53 査読あり

1 3) Kaneko K, Ishigami S, Kijima Y, Funasako Y, Hirata M, Okumura H, Shinchi H, Koriyama C, Ueno S, Yoshinaka H, Natsugoe S. Clinical implication of HLA class I expression in breast cancer. *BMC Cancer.* 2011;11:454 査読あり

1 4) Arigami T, Uenosono Y, Hirata M, Hagihara T, Yanagita S, Ishigami S, Natsugoe S. Expression of B7-H4 in blood of patients with gastric cancer predicts tumor progression and prognosis. *J Surg Oncol.* 2010 Dec 1;102(7):748-52 査読あり

1 5) Ishigami S, Ueno S, Matsumoto M, Okumura H, Arigami T, Uchikado Y, Setoyama T, Arima H, Sasaki K, Kitazono M, Shinchi H, Kijima Y, Natsugoe S. Prognostic value of CD208-positive cell infiltration in gastric cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2010;59:389-95 査読あり

1 6) Ishigami S Ueno S, Arigami T, Uchikado Y, Setoyama T, Arima H, Kita Y, Kurahara H, Okumura H, Matsumoto M, Kijima Y, Natsugoe S. Prognostic impact of CD133 expression in gastric carcinoma. *Anticancer Res* 2010 2453-57. 査読あり

1 7) Ishigami S Aridome K, Nakajo A, Matsumoto M, Uchikado Y, Setoyama T, Arigami T, Arima H, Ueno S, Kijima Y, Aikou T, Natsugoe S. Roux-en-Y reconstruction with stapled distal jejunal pouch after total gastrectomy 2010 *Am Surg* 76 526-528. 査読あり

1 8) Okumura H, Kita Y, Yokomakura N,

Uchikado Y, Setoyama T, Sakurai H, Omoto I, Matsumoto M, Owaki T, Ishigami S, Natsugoe S. Nuclear expression of 14-3-3 sigma is related to prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Anticancer Res. 2010 ;30:5175-9. 査読あり

19) Kijima Y, Yoshinaka H, Hirata M, Mizoguchi T, Ishigami S, Nakajo A, Arima H, Ueno S, Natsugoe S. Oncoplastic surgery in a Japanese patient with breast cancer in the lower inner quadrant area: partial mastectomy using horizontal reduction mammoplasty. Breast Cancer. 2010 査読あり

20) 石神純也 ESD時代の外科治療 臨床外科 2010 65:1108-1111. 査読あり

[学会発表] (計6件)

1) 石神純也 胃全摘後 RouX-Y 法 Y脚部パウチ再建法 第72回日本臨床外科学会総会 2010年11月21-23 名古屋市 愛知県

2) 石神純也 高度進行胃癌に対する審査腹腔鏡の診断成績 第23回日本内視鏡外科学会総会 2010年10月18日 横浜市 神奈川県

3) 石神純也 Therapeutic strategy in esophagogastric junction cancer 9th International Conference of the Asian Clinical Oncology Society 2010年8月26日 岐阜市 岐阜県

4) 石神純也 高度進行胃癌に対する化療後の追加外科手術の有用性について 第65回日本消化器外科学会総会 2010年7月14日 下関市 山口県

5) 石神純也 Salvage surgery following chemotherapy for stage IV gastric cancer The 17th Czech-Japan Surgical Symposium 2010年6月6日 金沢市 石川県

6) 石神純也 StageIV進行胃癌に対する化療後のR0手術の有用性 第110回日本外科学会定期学術集会 2010年4月8日 名古屋市 愛知県

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石神純也 (ISHIGAMI SUMIYA)

鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・講師
研究者番号: 90325803

(2) 研究分担者

夏越 祥次 (NATSUGOE SHOJI)
鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号: 70237577

中条 哲浩 (NAKAJO AKIHIRO)
鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・助教
研究者番号: 20404486

北菌 正樹 (KITAZONO MASAKI)
鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・助教
研究者番号: 30398276