

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10705

研究課題名(和文) 進行性・転移性卵巣癌におけるPar3複合体の機能解析とEMT阻害剤開発への応用

研究課題名(英文) Analysis of Par3 complex in advanced and metastatic ovarian cancer and application of establishing a novel EMT inhibitor

研究代表者

長阪 一憲 (Kazunori, Nagasaka)

帝京大学・医学部・講師

研究者番号：30624233

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)：卵巣癌では、腹腔内播種、転移が重要な予後規定因子であり、hScrib やPar3 といった細胞極性蛋白質の機能低下は、EMT 化の一端を担っているとされる。本研究では、卵巣癌細胞におけるPar3 複合体の機能解析と新規EMT 阻害剤の開発に向けた研究を行った。Par3 と結合する分子であるaPKC は過剰発現が卵巣癌の予後と関連がある。卵巣癌50例の凍結検体を用いてマイクロアレイ解析をしたところ、Par3の高発現が予後不良と関連していた。(p=0.0033) Par3の発現欠失が癌の悪性化と正に相関するとされてきたが、卵巣癌においては既報と異なった結果となり、研究論文として報告を行った。

研究成果の概要(英文)：The polarity proteins hScrib and Par3 are key regulators of processes altered in cancer. These cell polarity proteins have been reported to be involved in epithelial-mesenchymal transition (EMT) and cancer invasion. In the study, we investigated the association between Par3 expression level and survival of 50 ovarian cancer patients. Expression array data for ovarian cancer patient samples revealed high Par3 expression was significantly associated with poor prognosis (P=0.0033) and significant association between high Par3 levels and peritoneal dissemination at the time of diagnosis. To investigate the function of Par3 in invasion, the IL-6/STAT3 pathway was analyzed upon Par3 knockdown with RNA interference in ovarian cancer cell lines. Par3 is involved in ovarian cancer progression and metastasis. The underlying mechanism may be that Par3 modulates IL-6 /STAT3 signaling. Par3 could be a candidate for prognostic biomarkers in ovarian cancer in monitoring STAT3 signaling.

研究分野：Gynecologic Oncology

キーワード：Par3 cell polarity ovarian cancer metastasis prognosis STAT3

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

上皮細胞における細胞極性制御は、Scribble および Par 複合体といった分子群が主たる役割を持つことが知られている。

申請者は、これまでハイリスク型ヒトパピローマウイルスの持つ E6 癌蛋白質が標的とする Scribble の機能解析を行ってきた。

2. 研究の目的

本研究では進行性・転移性卵巣癌における Par3 複合体の機能を解明する。卵巣癌において Scribble および Par 複合体が関わる Ras -ERK 系路および STAT3/IL6 系路を制御できる新規因子の網羅的探索と機能解析を行い、浸潤能・転移能を抑制し、かつ、細胞極性制御とも関連する新規 EMT 阻害剤の創薬を目指した研究を計画する。

3. 研究の方法

平成27年度、28年度は主に卵巣癌細胞における Par3 複合体の機能解析と EMT 誘導について培養細胞を用いた基礎的検討を行い、新規 EMT 阻害剤の開発に向けた基盤となる研究を行った。細胞極性制御異常と癌の浸潤能、転移能について多くの報告がされている。Par3 と結合する分子に aPKC があるが、過剰発現が卵巣癌の予後と関連があるという報告がある。そこで、平成29年度は患者から手術時などで採取された病理組織検体を用いて、STAT3 活性と Par3 の発現について調べた。更に、手術時に得られた癌の進展、播種の程度、転移巣の部位などの情報と照らし合わせ、予後との関連について調べた。

4. 研究成果

卵巣癌50例の凍結検体からDNAを抽出しマイクロアレイ解析をしたところ、Par3の低発現が予後良好と相関していることがわかった。(p=0.0033)多くの癌腫において、Par3の発現欠失が癌の悪性化と正に相関するとされてきたが、卵巣癌においては既報と異なった結果となったため、論文として報告を行った。Par3の高発現が予後不良因子となる原因とし

て、細胞内の発現局在異常が理由として挙げられると考えている

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14件)

1. Nagasaka K, Matsumoto Y, Oda K, Maruyama M, Ikemura M, Arimoto T, Fukayama M, Kawana K, Osuga Y, Fujii T; Gynecologic oncology group; Endoscopic surgery group. Role of concurrent transcervical resection and curettage (TCR+C) in detecting endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2017 (査読有)
2. Oki S, Sone K, Oda K, Hamamoto R, Ikemura M, Maeda D, Takeuchi M, Tanikawa M, Mori-Uchino M, Nagasaka K, Miyasaka A, Kashiya T, Ikeda Y, Arimoto T, Kuramoto H, Wada-Hiraike O, Kawana K, Fukayama M, Osuga Y, Fujii T. Oncogenic histone methyltransferase EZH2: A novel prognostic marker with therapeutic potential in endometrial cancer. *Oncotarget*. 2017 Jun 20;8(25):40402-40411. doi:10.18632/oncotarget.16316. PubMed PMID: 28418882. (査読有)
3. Suzuki K, Nagasaka K, Oda K, Abe H, Maeda D, Matsumoto Y, Arimoto T, Kawana K, Fukayama M, Osuga Y, Fujii T. A case of lymphangioliomyomatosis associated with endometrial cancer and severe systemic lupus erythematosus. *BMC Cancer*. 2016 Jul 4;16:390. doi: 10.1186/s12885-016-2413-z. PubMed PMID: 27377753; PubMed Central PMCID: PMC4932736 (査読有)
4. Nakamura H, Nagasaka K, Kawana K, Taguchi A, Uehara Y, Yoshida M, Sato M, Nishida H, Fujimoto A, Inoue T, Adachi K, Nagamatsu T, Arimoto T, Oda K, Osuga Y,

- Fujii T. Expression of Par3 polarity protein correlates with poor prognosis in ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2016 Nov 17;16(1):897. PubMed PMID: 27855669; PubMed Central PMCID: PMC5114836. (査読有)
5. Matsumoto Y, Miyamoto Y, Cabral H, Matsumoto Y, Nagasaka K, Nakagawa S, Yano T, Maeda D, Oda K, Kawana K, Nishiyama N, Kataoka K, Fujii T. Enhanced efficacy against cervical carcinomas through polymeric micelles physically incorporating the proteasome inhibitor MG132. *Cancer Sci*. 2016 Jun;107(6):773-81. doi: 10.1111/cas.12926. Epub 2016 Apr 27. PubMed PMID: 26987571; PubMed Central PMCID: PMC4968607. (査読有)
6. Oda K, Koga K, Hirata T, Maruyama M, Ikemura M, Matsumoto Y, Nagasaka K, Adachi K, Mori-Uchino M, Sone K, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Kawana K, Fukayama M, Fujii T, Osuga Y. Risk of endometrial cancer in patients with a preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia treated with total laparoscopic hysterectomy. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*. 2016 may; 5(2): 69-73 (査読有)
7. Sato M, Arimoto T, Kawana K, Miyamoto Y, Ikeda Y, Tomio K, Tanikawa M, Sone K, Mori-Uchino M, Tsuruga T, Nagasaka K, Adachi K, Matsumoto Y, Oda K, Osuga Y, Fujii T. Measurement of endometrial thickness by transvaginal ultrasonography to predict pathological response to medroxyprogesterone acetate in patients with grade 1 endometrioid adenocarcinoma. *Mol Clin Oncol*. 2016 Apr;4(4):492-496. Epub 2016 Jan 28. PubMed PMID: 27073648; PubMed Central PMCID: PMC4812440. (査読有)
8. Tsuruga T, Fujimoto A, Kawana K, Mori M, Hasumi Y, Kino N, Tomio K, Miura S, Tanikawa M, Sone K, Miyamoto Y, Ikeda Y, Kojima S, Adachi K, Nagasaka K, Matsumoto Y, Arimoto T, Oda K, Nakagawa S, Horie K, Yasugi T, Yokota H, Osuga Y, Fujii T. Radical hysterectomy with or without para-aortic lymphadenectomy for patients with stage IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: outcomes for a series of 308 patients. *Int J Clin Oncol*. 2016 Apr;21(2):359-366. doi: 10.1007/s10147-015-0907-3. Epub 2015 Oct 5. PubMed PMID: 26438230. (査読有)
9. Sato M, Harada M, Oishi H, Wada-Hiraike O, Hirata T, Nagasaka K, Koga K, Fujii T, Osuga Y. Vaginal Stenosis After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy During Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Low Genit Tract Dis*. 2016 Jan 6;20(2):e11-3. (査読有)
10. Tajima S, Kawabe A, Nagasaka K, Oda K, Kawana K, Fukayama M. A case of successful detection of disseminated gastrointestinal stromal tumors by ascites smear cytology using cell block preparation with DOG1 immunostaining. *Diagn Cytopathol*. 2016 Feb;44(2):137-40. doi: 10.1002/dc.23395. Epub 2015 Dec 9. PubMed PMID: 26646159. (査読有)
11. Sato M, Kawana K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Takahashi J, Adachi K, Nagasaka K, Matsumoto Y, Wada-Hiraike O, Oda K, Osuga Y, Fujii T. Clinical significance of Gremlin 1 in cervical cancer and its effects on cancer stem

cell maintenance. *Oncol Rep.* 2016 Jan;35(1):391-7. (査読有)

12. Furuya H, Taguchi A, Kawana K, Yamashita A, Inoue E, Yoshida M, Nakamura H, Fujimoto A, Inoue T, Sato M, Nishida H, Nagasaka K, Adachi K, Hoya M, Nagamatsu T, Wada-Hiraike O, Yamashita T, Osuga Y, Fujii T. Resveratrol Protects Against Pathological Preterm Birth by Suppression of Macrophage-Mediated Inflammation. *Reprod Sci.* 2015 Dec;22(12):1561-8. (査読有)

13. Arimoto T, Kawana K, Adachi K, Ikeda Y, Nagasaka K, Tsuruga T, Yamashita A, Oda K, Ishikawa M, Kasamatsu T, Onda T, Konishi I, Yoshikawa H, Yaegashi N; Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Minimization of curative surgery for treatment of early cervical cancer: a review. *Jpn J Clin Oncol.* 2015 Jul;45(7):611-6. doi: 10.1093/jjco/hyv048. Epub 2015 Apr 16. Review. (査読有)

14. Seiki T, Nagasaka K, Kranjec C, Kawana K, Maeda D, Nakamura H, Taguchi A, Matsumoto Y, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nakagawa S, Yano T, Fukayama M, Banks L, Osuga Y, Fujii T. HPV-16 impairs the subcellular distribution and levels of expression of protein phosphatase 1 in cervical malignancy. *BMC Cancer.* 2015 Apr 7;15:230. (査読有)

(学会発表) (計14件)

1. Par3(partitioning defective 3)極性蛋白は卵巣癌のEMTと浸潤に關与する(英語)(会議録)Author: 中村寛江(東京大学医学部附属病院 産婦人科), 長阪一憲, 川名敬, 高橋樹里, 吉田光代, 藤本麻葉, 佐藤雅和, 田口歩, 足立克之, 織田克利, 有本貴英, 大須賀穰, 藤井知行

日本癌学会総会記事 (0546-0476)74回 PageP-3187(2015.10)

2. Gremlin1の幹細胞から見た機能解析と子宮頸癌における意義(英語)(会議録) Author: 佐藤雅和(東京大学医学部・女性外科), 川名敬, 吉田光代, 藤本麻葉, 中村寛江, 田口歩, 西田春香, 井上知子, 足立克之, 長阪一憲, 織田克利, 藤井知行

日本癌学会総会記事 (0546-0476)74回 PageP-2057(2015.10)

3. ウイルス由来新規アンチセンスRNAが在する意義と、ウイルス遺伝子転写開始点転換群が持つ意義の検討(英語)(会議録) Author: 田口歩(東京大学 医・産婦人科), 長阪一憲, 川名敬, 中村寛江, 柊元巖, 織田克利, 藤井知行

日本癌学会総会記事 (0546-0476)74回 PageE-1097(2015.10)

4. 腫瘍免疫における癌原遺伝子(ras、myc)の免疫系への関与と卵巣癌腹腔内進展様式への影響に関する研究(会議録) Author: 吉田光代(東京大学 産婦人科), 川名敬, 田口歩, 高橋樹里, 中村寛江, 藤本麻葉, 佐藤雅和, 真壁智子, 井上知子, 山下亜紀, 足立克之, 長阪一憲, 甲賀かをり, 織田克利, 清野透, 大須賀穰, 藤井知行

Reproductive Immunology and Biology (1881-607X)30巻1-2号 Page125(2015.11)

5. がん関連線維芽細胞(CAF)は、ポリオウイルスレセプター(PVR:CD155)の抑制を通じてNK細胞のキラー活性を抑制し腫瘍増殖に關与する(会議録) Author: 井上知子(東京大学 産婦人科), 川名敬, 足立克之, 田口歩, 永松健, 佐藤雅和, 吉田光代, 高橋樹里, 藤本麻葉, 嘉本寛江, 山下亜紀, 長阪一憲, 大須賀穰, 藤井知行

Reproductive Immunology and Biology (1881-607X)30巻1-2号 Page125(2015.11)

6. ヒトiPS細胞を用いて作製した子宮頸部上皮幹細胞におけるHLA-G発現と子宮頸癌幹細胞の免疫寛容機序に関する研究(会議録) Author: 佐藤雅和(東京大学 産婦人科), 川名敬, 藤本麻葉, 足立克之, 田口歩, 吉田光代, 嘉本寛江, 山下亜紀, 高橋樹里, 長阪一憲, 有本貴英, 織田克利, 大須賀穰, 藤井知行

Reproductive Immunology and Biology (1881-607X)30巻1-2号 Page99(2015.11)

7. 子宮鏡下手術を施行し確定診断に至った子宮内膜悪性病変症例の後方視的検討(会議録) Author: 長阪一憲(東京大学医学部附

属病院 女性外科), 松本 陽子, 織田 克利, 丸山 正統, 山下 亜紀, 曾根 献文, 森 繭代, 足立 克之, 平池 修, 川名 敬, 大須賀 穰, 藤井 知行日本臨床細胞学会雑誌 (0387-1193)54巻Suppl.2

Page557(2015.10)

8. がん患者の胸腹水管理 婦人科悪性腫瘍に対するCART(腹水濾過濃縮再静注法)の有効性に関する検討(会議録)

Author : 川田

淑子(東京大学医学部附属病院

女性診療科産科・女性外科), 長阪 一憲, 松本 陽子, 織田 克利, 山下 亜紀, 曾根 献文, 森 繭代, 足立 克之, 有本 貴英, 花房 規男, 川名 敬, 大須賀 穰, 藤井 知行 日本癌治療学会誌 (0021-4671)50巻3号 Page2745(2015.09)

9. Pegfilgrastimは婦人科腫瘍化学療法に

よる発熱性好中球減少症の発症抑制に有用である(会議録)Author : 外島

由梨(東京大学医学部附属病院 薬剤部), 森 繭代, 折山 豊仁, 山下 亜紀, 曾根 献文, 足立 克之, 長阪 一憲, 有本 貴英, 織田 克利, 川名 敬, 大野 能之, 長瀬 幸恵, 鈴木 洋史, 大須賀 穰, 藤井 知行日本癌治療学会誌 (0021-4671)50巻3号 Page2257(2015.09)

10. 子宮

子宮頸がんの手術療法と術後治療法

子宮頸癌手術に傍大動脈リンパ節廓清は不要か?

IB2、IIA2、IIB期308例の後方視的検討(会議録)Author : 鶴賀

哲史(東京大学医学部附属病院 産婦人科), 川名 敬, 藤本 麻葉, 三浦 紫保, 森 繭代, 足立 克之, 長阪 一憲, 有本 貴英, 堀江 弘二, 織田 克利, 荷見 よう子, 喜納 奈緒, 八杉 利治, 横田 治重, 藤井 知行日本癌治療学会誌 (0021-4671)50巻3号 Page1292(2015.09)

11. 進行卵巣癌に対するペバシズマブ療法の

至適使用および安全性に関する後方視的検討(会議録)Author : 長阪 一憲(東京大学医学部女性診療科産科・女性外科), 織田 克利, 田中 智基, 田口 歩, 山下 亜紀, 曾根 献文, 森 繭代, 足立 克之, 有本 貴英, 川名 敬, 大須賀 穰, 藤井 知行日本癌治療学会誌 (0021-4671)50巻3号 Page707(2015.09)

12. 細胞極性蛋白質Par3(Partitioning defective

3)は卵巣癌の上皮間葉転換に関与する(会議録)Author : 中村 寛江(東京大学), 川名 敬, 長阪 一憲, 田口 歩, 吉田 光代, 西田 晴香, 藤本 麻葉, 井上 知子, 佐藤 雅和, 織田 克利, 大須賀 穰, 藤井 知行

Source : 日本産科婦人科学会雑誌

(0300-9165)67巻2号 Page559(2015.02)

13. 癌遺伝子(ras、myc)は癌微小環境に働き

かけ卵巣癌の腹腔内の癌進展様式を変化させる(会議録)Author : 吉田

光代(東京大学), 川名 敬, 田口 歩, 中村 寛江, 藤本 麻葉, 西田 晴香, 井上 知子, 長阪 一憲, 甲賀 かをり, 織田 克利, 大須賀 穰, 藤井 知行

14. MDM2 inhibitor DS-3032b and mTOR inhibitor Everolimus exerts antitumor effect in ovarian and renal cell clear cell carcinomas Yoshiko Kawata1, Kazunori Nagasaka1, Katsutoshi Oda1, Takehiko Seki2, Shinya Oki1, Makoto Takeuchi1, Chinami Makii1, Michihiro Tanikawa1, Kenbun Sone1, Yoko Matsumoto1, Yutaka Osuga1, Tomoyuki Fujii1 ASGO 2017 [図書] (計0件)

[産学連携]

出願状況(計1件)

名称: ウイルス性婦人科癌の診断方法

発明者: 長阪一憲、田口歩

権利者: 長阪一憲、田口歩

種類: 特開

番号: 2017-29083(P2017-29083A)

出願年: 2017

国内外の別: 国内

取得状況(計1件)

名称: ウイルス性婦人科癌の診断方法

発明者: 長阪一憲、田口歩

権利者: 長阪一憲、田口歩

種類: 特開

番号: 2017-29083(P2017-29083A)

出願年: 2017

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者 長阪一憲

(Kazunori Nagasaka)

帝京大学・医学部・講師

研究者番号: 30624233

(2)研究分担者

なし

(3)研究協力者

なし