

令和元年6月18日現在

機関番号：24303
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2016～2018
 課題番号：16K10512
 研究課題名(和文) 胃癌の新しい癌抑制遺伝子RUNX3の細胞分化・癌化機構の解明と診断・診断への応用

研究課題名(英文) Nalysis of novel tumor suppressor gene RUNX3 of gastric cancer and clinical application for the diagnosis and prevention of gastric cancer

研究代表者
 阪倉 長平 (Sakakura, Chouhei)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・特任教授

研究者番号：10285257

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：RUNX3はTGF 依存性アポトーシスに重要な役割を果たしており、放射線化学療法の感受性に関与していることが明らかになった (Oncogene, Sakakura et al., 2007)。大腸癌の発癌シグナル伝達系(Wntシグナル系)とRUNX3-TGF シグナル伝達系のオーバーラップする分子(TCF4)も同定されており (Cancer Cell, Ito et al, 2009)、今後更なる発展が期待しうる。我々は日立ソフトLuminexシステムにより、多数の検体における複数遺伝子のメチル化を定量的に短時間で測定しうる迅速血清診断システムを確立し、実地臨床に応用可能しつつある。

研究成果の学術的意義や社会的意義
 これまで発癌機序が明らかでなかった胃癌の新規癌抑制遺伝子RUNX3のクローニングと機能解析の成果に基づき、各種消化器癌や乳癌や肺癌の遺伝子診断や発癌予防などの臨床応用が可能となりつつある。

研究成果の概要(英文)：Based on the analysis result of RUNX3 knockout mouse as well as clinical samples of gastric cancer, the following was developed aiming at the functional analysis of RUNX3, and gene diagnosis and the application to carcinogenic prevention and medical treatment. We have already identified several kinds of markers of a gastric cancer precursor cell, and are looking for a stomach cancer precursor cell in the background membrane of an early frequent occurrence stomach cancer excision specimen. Furthermore, RUNX3 has played the role important for TGFbeta dependence apoptosis, and participating in the susceptibility of a radiation chemistry treatment became clear (Oncogene, Sakakura et al., 2007).

With Luminex system, we establish the quick serological-diagnosis system which can measure quantitatively methylation of two or more genes in many samples in a short time, and are trying for clinical application.

研究分野：消化器外科

キーワード：胃癌 癌抑制遺伝子 発癌予防

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

1. 研究開始当初の背景

これまでに我々は、世界に先駆けて Runx3 ノックアウトマウスを作製し、その解析より RUNX3 遺伝子が胃粘膜の発生や分化に重要な役割をはたしており、この異常が胃粘膜の脱分化や異常増殖や癌化に関連することを示した。

2. 研究の目的

前年度までの RUNX3 ノックアウトマウスや胃癌細胞株、胃癌臨床検体での解析結果に基づき、より詳細な RUNX3 の機能解析と遺伝子診断や発癌予防・治療への応用を目指す。

3. 研究の方法

- a. 胃癌発生母地、特に腸上皮化生や残胃粘膜、残胃癌での RUNX3 の発現変化の検討
- b. 胃癌臨床検体及び周囲背景粘膜における胃癌前駆細胞のスクリーニング
- c. 胃癌発生リスク評価への応用・胃癌前駆細胞の探索とその追跡調査 (コホ - ト研究)
- d. 複数遺伝子 MSP による遺伝子診断、定量的検査の自動化・血清診断への応用
- e. ラット・マウス化学発癌モデルを用いた RUNX3 遺伝子発現誘導による発癌予防実験

などを行った。

4. 研究成果

既に我々は、胃癌前駆細胞のマーカーを数種類同定しており、早期多発胃癌切除標本の背景粘膜において胃癌前駆細胞を探索しつつある。また新しい HDAC 阻害剤 FK228 や SAHA などが開発され臨床応用されつつある。我々はこれらの薬剤が RUNX3 を発現誘導し、マウス化学発癌モデルにて発癌抑制効果を示すことを確認しており、RUNX3 を分子標的とした発癌予防や癌治療に応用しようと考えている。さらに RUNX3 は TGF 依存性アポトーシスに重要な役割を果たしており、放射線化学療法感受性に関与していることが明らかになった (Oncogene, Sakakura et al., 2007)。また我々は RUNX3 ノックアウトマウスと APC ノックアウトマウスの掛け合せにより大腸病変の発生を確認している。大腸癌の発癌シグナル伝達系 (Wnt シグナル系) と RUNX3-TGF シグナル伝達系のオーバーラップする分子 (TCF4) も同定されており (Cancer Cell, Ito et al, 2009)、今後更なる発展が期待する。我々は日立ソフト Luminex システムにより、多数の検体における複数遺伝子のメチル化を定量的に短時間で測定しうる迅速血清診断システムを確立し、実地臨床に応用可能しつつある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

1. Uchiyama K, Naito Y, Yagi N, Mizushima K, Higashimura Y, Hirai Y, Dohi O, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Handa O, Ishikawa T, Takagi T, Konishi H, Nonaka D, Asada K, Lee LJ, Tanaka K, Kuriu Y, Nakanishi M, Otsuji E, Itoh Y. Selected reaction monitoring for colorectal cancer diagnosis using a set of five serum peptides identified by BLOTCHIP®-MS analysis. J Gastroenterol. 53(11):1179-1185 (2018) 査読有

2. Suyama Y, Handa O, Naito Y, Takayama S, Mukai R, Ushiroda C, Majima A, Yasuda-Onozawa Y, Higashimura Y, Fukui A, Dohi O, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Konishi H, Itoh Y. Mucus reduction

promotes acetyl salicylic acid-induced small intestinal mucosal injury in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 498(1):228-233. (2018) 査読有

3. Iwai N, Dohi O, Naito Y, Inada Y, Fukui A, Takayama S, Ogita K, Terasaki K, Nakano T, Ueda T, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Takagi T, Konishi H, Yagi N, Itoh Y. Impact of the Charlson comorbidity index and prognostic nutritional index on prognosis in patients with early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc.* 30(5):616-623. (2018) 査読有

4. Abdul Rani R, Yoshida N, Murakami T, Ogiso K, Hirose R, Inada Y, Konishi H, Naito Y, Kishimoto M, Ando T, Itoh Y. A circumferential rectal superficial neoplasm resected with endoscopic submucosal dissection using the pocket-creation method. *Endosc Int Open.* 6(4): (2018) 査読有

5. Iwai N, Yasui K, Tomie A, Gen Y, Terasaki K, Kitaichi T, Soda T, Yamada N, Dohi O, Seko Y, Umemura A, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Konishi H, Naito Y, Itoh Y. Oncogenic miR-96-5p inhibits apoptosis by targeting the caspase-9 gene in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol.* 53(1):237-245 (2018) 査読有

6. Yoshida N, Naito Y, Yasuda R, Murakami T, Hirose R, Ogiso K, Inada Y, Konishi H, Rani RA, Kishimoto M, Konishi E, Nakanishi M, Itoh Y. The efficacy of the pocket-creation method for cases with severe fibrosis in colorectal endoscopic submucosal dissection. *Endosc Int Open.* 6(8) (2018). 査読有

7. Horii Y, Dohi O, Naito Y, Takayama S, Ogita K, Terasaki K, Nakano T, Majima A, Yoshida N, Kamada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Handa O, Konishi H, Yagi N, Yanagisawa A, Itoh Y. Efficacy of Magnifying Narrow Band Imaging for Delineating Horizontal Margins of Early Gastric Cancer. *Digestion.* 1-7 (2018) 査読有

8. Dohi O, Yoshida N, Terasaki K, Azuma Y, Ishida T, Kitae H, Matsumura S, Ogita K, Takayama S, Mizuno N, Nakano T, Hirose R, Inoue K, Kamada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Kishimoto M, Konishi H, Naito Y, Itoh Y. Efficacy of Clutch Cutter for Standardizing Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis. *Digestion* 6:1-9. (2018) 査読有

9. Okuda T, Taki T, Nishida K, Chinen Y, Nagoshi H, Sakakura C, Taniwaki M. Molecular heterogeneity in the novel fusion gene AIP1-FGFR2: Diversity of genomic breakpoints in gastric cancer with high-level amplifications at 11p13 and 10q26. *Oncol Lett.* 13(1):215-221. (2017) 査読有

10. Yoshida N, Naito Y, Yasuda R, Murakami T, Ogiso K, Hirose R, Inada Y, Dohi O, Okayama T, Kamada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Konishi H, Rani RA, Itoh Y.

Correction: A novel lens cleaner to prevent water drop adhesions during colonoscopy and esophagogastroduodenoscopy. Endosc Int Open. 5(12) (2017) 査読有

11. Fujiwara H, Shiozaki A, Konishi H, Komatsu S, Kubota T, Ichikawa D, Okamoto K, Morimura R, Murayama Y, Kuriu Y, Ikoma H, Nakanishi M, Sakakura C, Otsuji E. Hand-assisted laparoscopic transhiatal esophagectomy with a systematic procedure for en bloc infracarinal lymph node dissection. Dis Esophagus. 29(2):131-8 (2016) 査読有

12. Kawaguchi T, Ichikawa D, Komatsu S, Kosuga T, Kubota T, Okamoto K, Shiozaki A, Fujiwara H, Konishi H, Morimura R, Murayama Y, Kuriu Y, Ikoma H, Nakanishi M, Sakakura C, Otsuji E. Impact of Combination Criteria of Nodal Counts and Sizes on Preoperative MDCT in Advanced Gastric Cancer. World J Surg. 40(1):158-64 (2016). 査読有

13. Kinoshita O, Kishimoto M, Murayama Y, Kuriu Y, Nakanishi M, Sakakura C, Otsuji E, Yanagisawa A. The number of metastatic lymph nodes exhibiting poorly differentiated clusters predicts survival in patients with pStage III colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 31(2):283-90 (2016) 査読有

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：奥田 司

ローマ字氏名：OKUDA TSUKASA

所属研究機関名：京都府立医科大学
部局名：医学研究科
職名：教授
研究者番号（8桁）：30291587

研究分担者氏名：小西 英幸
ローマ字氏名：KONISHI HIDEYUKI
所属研究機関名：京都府立医科大学
部局名：医学研究科
職名：准教授
研究者番号（8桁）：30295670

研究分担者氏名：阪口 晃一
ローマ字氏名：SAKAGUCHI KOICHI
所属研究機関名：京都府立医科大学
部局名：医学研究科
職名：講師
研究者番号（8桁）：00405284

(2)研究協力者
研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。