

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10609

研究課題名(和文) 食道癌におけるVasohibin発現の悪性度診断への応用と新規治療法の開発

研究課題名(英文) Study of vasohibin expression as a new biomarker in esophageal cancer and development of a new treatment targeting vasohibin

研究代表者

小澤 壯治(OZAWA, Soji)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：10169287

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：Vasohibin (VASH) は血管新生抑制因子であるVASH1 と血管新生促進因子であるVASH2 から成る。89人の食道扁平上皮癌患者の血漿VASH1, VASH2濃度と食道癌56例の手術標本の組織におけるVASH1, VASH2発現の関係を解析した。血漿VASH1濃度は、リンパ節転移、浸潤形式に、血漿VASH2濃度は分化度に関連し、両者ともに血漿濃度高値が悪性度の高さに関連していた。また、血漿VASH1, VASH2濃度は、組織におけるVASH1, VASH2の発現と関連していた。この結果より血漿VASH1, VASH2濃度が、食道扁平上皮癌のバイオマーカーとして有用であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食道扁平上皮癌は、浸潤性の増殖と急速な腫瘍増大を示し、予後不良の疾患である。食道扁平上皮癌に対するバイオマーカーや治療標的となる分子の同定は、予後を改善するための重要な課題である。本研究において、VASH1, VASH2の血漿濃度高値が悪性度の高さに関連しており、食道扁平上皮癌のバイオマーカーとしての有用性が明らかとなった。現在、Vasohibinの分子標的としての臨床応用の研究が進んでおり、血漿VASH1, VASH2濃度の解析が食道扁平上皮癌の治療薬選択や治療効果のモニタリングにも有用となる可能性が示唆される。

研究成果の概要(英文)：Vasohibins (VASH), which are angiogenesis regulators, consist of Vasohibin-1 (VASH1) and Vasohibin-2 (VASH2). VASH1 is an angiogenesis inhibitor, while VASH2 is a proangiogenic factor. Plasma samples from 89 patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) were analyzed, and immunohistochemical examination of the resected tumor specimens for VASH was performed in 56 patients. The Plasma VASH1 concentration was related to the likelihood of lymph node metastasis and an infiltrative tumor growth pattern, and plasma VASH2 concentration was associated with the differentiation grade of the tumor. The plasma concentrations of VASH1 and VASH2 were associated with the tumor expression levels of VASH1 and VASH2. These results indicate that plasma VASH1 and VASH2 may be useful biomarkers in patients with ESCC.

研究分野：消化器外科学

キーワード：バイオマーカー 食道癌 バソヒビン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 食道扁平上皮癌の予後とバイオマーカー

食道癌は、浸潤性の増殖と急速な腫瘍増大を示す悪性度の高い腫瘍である。近年、本邦で最も多い食道癌の組織型である食道扁平上皮癌の治療は、手術、化学療法、放射線治療、内視鏡治療の分野で長足の進歩を遂げ、最近では免疫チェックポイント阻害薬の効果も報告されているが、未だにその予後は不良である。食道扁平上皮癌に対するバイオマーカーや治療標的となる分子の同定は、食道扁平上皮癌の予後を改善するための重要な課題である。

(2) 血管新生因子 Vasohibin

血管新生の発生および進行は、局所における血管新生刺激と抑制のバランスにより、調節されている。新規の血管新生因子である Vasohibin は、Vasohibin-1 (VASH1) と Vasohibin-2 (VASH2) からなる。VASH1 は血管新生抑制因子であり、主に血管新生終息部位の血管内皮細胞に発現している。VASH2 は血管新生促進因子であり、主に癌細胞および骨髄から血管新生出芽部位に動員され血管形成を刺激する CD11-b 陽性の単核細胞に発現する。

VASH1 および VASH2 は、以前より様々な癌種において、予後因子であることが報告されている。われわれは、術前無治療で根治手術を行った食道扁平上皮癌 209 例の腫瘍組織における VASH1, VASH2 の発現を検討し、VASH1, VASH2 発現亢進群は予後不良であることを報告している。しかし、食道扁平上皮癌患者における VASH1, VASH2 の血漿濃度に関しては、十分な検討は行われていない。

2. 研究の目的

食道扁平上皮癌患者の血液中の VASH1, VASH2 濃度および腫瘍組織の VASH1, VASH2 発現を解析し、VASH1, VASH2 のバイオマーカーとしての意義を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 食道癌の治療に先立ち、静脈採血を行う。採血後、直ちに 3000rpm で 10 分間遠心分離を行い、血漿を分離し、専用の容器に移して、分析まで -80℃ で保管する。

(2) 血漿 VASH1, VASH2 濃度を Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) を用いて測定し、臨床病理学的因子との関係を解析する。

(3) 手術標本の免疫組織学的染色を行い、血漿 VASH1, VASH2 濃度と組織における VASH1, VASH2 発現の関係を解析する。

4. 研究成果

(1) 89 人の食道扁平上皮癌患者の血漿 VASH1, VASH2 濃度を ELISA を用いて測定し、臨床病理学的因子との関係を解析した。また、手術を施行した食道癌 56 例の摘出標本の免疫組織学的染色を行い、血漿 VASH1, VASH2 濃度と組織における VASH1, VASH2 発現の関係を解析した。

(2) 血漿 VASH1 濃度の範囲は 21.1 から 283.5 ng/ml , 平均は 111.5 ± 81.9 ng/ml であった。血漿 VASH2 濃度の範囲は 0.2 から 42.1 ng/ml , 平均は 2.4 ± 4.9 ng/ml であった(図 1)。

血漿 VASH1 , VASH2 濃度の平均値を用いて、血漿 VASH1 濃度のカットオフ値を 111.5ng/ml , 血漿 VASH2 濃度のカットオフ値を 2.4ng/ml とし、患者をそれぞれ 2 群に分類した。

血漿 VASH1 濃度の解析において、血漿高 VASH1 濃度群は、血漿低 VASH1 濃度群より多くのリンパ節転移を認めた($P=0.01$)。血漿 VASH1 濃度と摘出標本の病理学的因子の解析において、浸潤形式 infiltrative growth pattern (INF)に有意差を認め、血漿高 VASH1 濃度群は、血漿低 VASH1 濃度群に比べ、より浸潤性の増殖を示した ($P=0.05$)。血漿 VASH2 濃度と摘出標本の病理学的因子の解析においては、分化度において有意差を認め、血漿高 VASH2 濃度群は、血漿低 VASH2 濃度群に比べ、より低分化が多かった ($P<0.01$)。

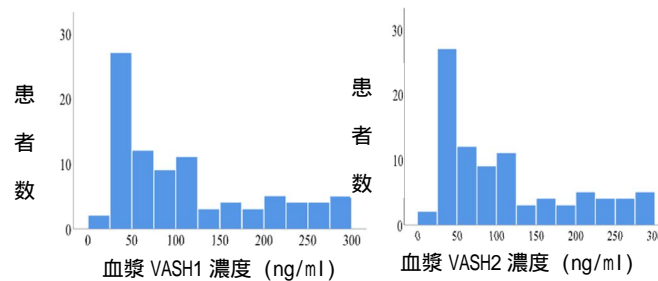


図 1. 血漿 VASH1 濃度と血漿 VASH2 濃度

(3) 手術標本の免疫組織学的染色において、VASH1 は血管内皮細胞にて陽性となり、VASH2 は腫瘍細胞の細胞質にて陽性となった(図 2)。

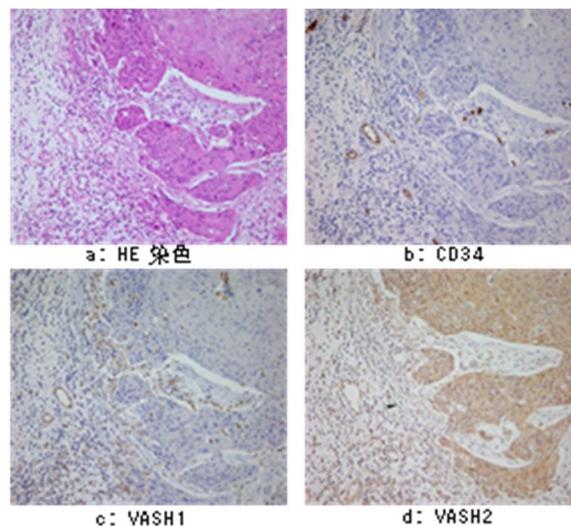


図 2. 病理組織学的所見

CD34 染色によって腫瘍の微細血管を可視化した上で血管数を計測し、VASH1 陽性血管の数との比を VASH1 密度とし、VASH1 密度の平均により組織高 VASH1 発現群、組織低 VASH1 発現群に分類した。VASH2 は腫瘍細胞の染色の程度により、組織高 VASH2 発現群、組織低 VASH2 発現群に分類した。血漿高 VASH1 濃度群は、血漿低 VASH1 濃度群に比べ、組織における高 VASH1 発現を多

く認め (P=0.03) ,また血漿高 VASH2 濃度群は , 血漿低 VASH2 濃度群に比べて , 組織における高 VASH2 発現を多く認めた (P=0.04) .

(4)本研究において ,血漿 VASH1 濃度は , 食道扁平上皮癌のリンパ節転移 , 浸潤形式に , 血漿 VASH2 濃度は分化度に関連しており , VASH1 ,VASH2 とともに血漿濃度高値が悪性度の高さに関連していた .また , 血漿 VASH1 ,VASH2 濃度は , 摘出標本の病理組織における VASH1 ,VASH2 の発現と関連していた .この結果は血漿 VASH1 , VASH2 濃度分析が ,食道扁平上皮癌のバイオマーカーとして有用であることを示唆していると考えられた .

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamato Ninomiya, Soji Ozawa, Junya Oguma, Akihito Kazuno, Miho Nitta, Hiroshi Kajiwara, Yasufumi Sato	4. 巻 16
2. 論文標題 Expression of vasohibin-1 and -2 predicts poor prognosis among patients with squamous cell carcinoma of the esophagus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 5265-5274
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2018.9249	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miho Yamamoto, Soji Ozawa, Yamato Ninomiya, Kazuo Koyanagi, Junya Oguma, Akihito Kazuno, Hitoshi Hara, Kentaro Yatabe, Hiroshi Kajiwara, Naoya Nakamura, and Yasufumi Sato	4. 巻 in press
2. 論文標題 Plasma vasohibin-1 and vasohibin-2 are useful biomarkers in patients with esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Esophagus	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007%2Fs10388-020-00719-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 新田（山本）美穂
2. 発表標題 食道扁平上皮癌患者における血漿Vasohibin-1濃度の臨床的意義に関する検討
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 新田 美穂
2. 発表標題 食道扁平上皮癌患者における血漿Vasohibin-1濃度の臨床的意義に関する検討
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協力 者	新田(山本) 美穂 (NITTA Miho) (00548604)		