

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10615

研究課題名(和文) 新規治療とバイオマーカー確立に向けた胃癌周囲間質に特異的miRNAの網羅的解析

研究課題名(英文) Comprehensive analysis of plasma-related miRNA in gastric cancer for establishment of new therapeutic strategy and biomarker.

研究代表者

辻浦 誠浩 (Tsujiura, Masahiro)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・特任助教

研究者番号：60448735

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：胃癌切除検体において、網羅的データベース解析またはアレイ解析により癌周囲間質に関連する候補マイクロRNA選出を行った。そのアレイ解析の結果において、癌部と癌周囲間質の比較はならびに癌周囲間質と非癌部間質の比較の両者を念頭においた候補マイクロRNAの選出を試みた。その結果に基づいた validation study を複数の組織検体を用いて行ったが、胃癌組織や間質組織中の多様性・異質性・不均一性の影響があるのか、妥当性の証明は困難であった。癌部・癌周囲間質・非癌部間質の区分方法や、実際の組織抽出方法についても検討の余地があると考えられ、preliminaryな解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

癌の増殖・転移に関しては、癌細胞を取り巻く微小環境とマイクロRNAが注目されており、胃癌においても癌の発生・進展に周囲間質が重要である可能性がある。本研究では、胃癌組織や間質組織中の多様性・異質性・不均一性の影響があるのか、周囲間質に関連するマイクロRNAについての検証は困難であった。それらは、癌部・癌周囲間質・非癌部間質の区分方法や実際の組織抽出方法により、今後改善する可能性があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Candidate microRNAs related to peri-cancerous stroma were investigated by comprehensive database analysis and array analysis in gastric cancer. Candidate microRNAs were further selected based on the results of the array analysis, considering both the comparison between the cancerous area and the peri-cancerous stroma, and the comparison between the peri-cancerous stroma and the non-cancerous stroma. A validation study was conducted using multiple tissue samples, but it is difficult to prove the adequacy probably due to the influence of diversity or heterogeneity in gastric cancer and stromal tissue. Preliminary analysis was additionally performed to study optimal approach for distinguishing the cancerous area, the peri-cancerous area, and the non-cancerous area, and extracting tissue samples.

研究分野：胃癌

キーワード：胃癌 マイクロRNA 間質

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癌の増殖・転移に関しては、癌細胞を取り巻く微小環境(tumor microenvironment)が注目されており、癌細胞と周囲間質との間の相互作用が重要とされている。胃癌においては、ヘリコバクター・ピロリ菌感染などによる慢性炎症が、癌発生の土壌に値すると考えられ、癌細胞自体だけでなく周囲間質の機能解析は癌の発生・増殖の解明に極めて重要と考えられる。胃癌での、癌細胞と微小環境の細胞伝達に関わるマイクロRNAの報告は散見されるが、まだアレイ解析等を用いた基礎研究はほとんど進んでいないのが現状である。

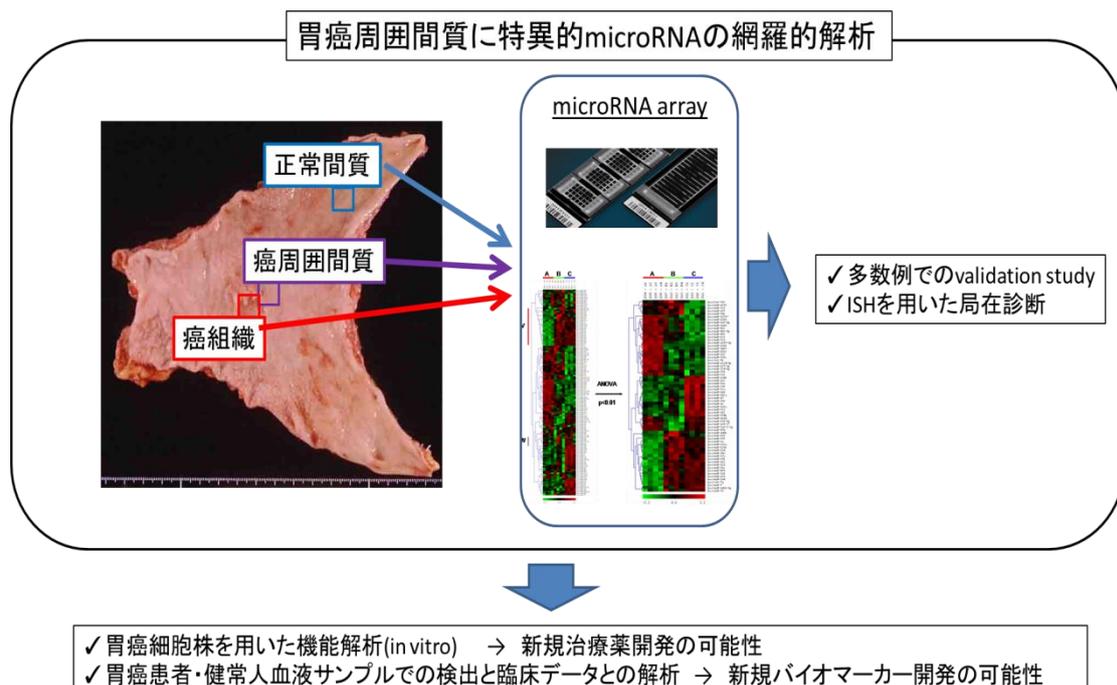
2. 研究の目的

本研究は、近年注目されている腫瘍微小環境に焦点を置いたものであり、癌細胞と腫瘍微小環境の相互関係に着目し胃癌周囲間質に関連するマイクロRNAの役割を明らかにしてゆく事を目的としている。microRNAアレイ技術を用いた網羅的解析から癌周囲間質に特異的なmicroRNAを同定、それらの機能解析結果をもとに、新規胃癌治療法や新規血漿中バイオマーカー確立の可能性を探索する。

3. 研究の方法

胃癌周囲間質に関連するマイクロRNAの候補を網羅的アレイ解析により同定し、その機能解析結果をもとに胃癌微小環境でのマイクロRNAの役割を明らかにしてゆくものである。解析予定は以下であった。

- (1) 胃癌切除検体を用いた癌部・癌周囲間質・非癌部間質の各々のマイクロRNAアレイ解析による、癌周囲間質で特異的に発現している幾つかの候補マイクロRNAの選出。
- (2) 複数の組織検体を用いて、候補マイクロRNAのvalidation study。
- (3) 癌周囲間質に特異的に高発現なマイクロRNAの局在についての検討。
- (4) 胃癌細胞株を用いて、in vitroでの間質特異的マイクロRNAの機能解析。
- (5) 胃癌患者・慢性胃炎患者・健常人の血液サンプル中での癌周囲間質特異的マイクロRNAの発現解析。



4. 研究成果

胃癌切除検体において、網羅的データベース解析またはアレイ解析により癌周囲間質に関連する候補マイクロ RNA 選出を行った。そのアレイ解析の結果において、癌部と癌周囲間質の比較はならびに癌周囲間質と非癌部間質の比較の両者を念頭においた候補マイクロ RNA の選出を試みた。その結果に基づいた validation study を複数の組織検体を用いて行ったが、胃癌組織や間質組織中の多様性・異質性・不均一性の影響があるのか、妥当性の証明は困難であった。

癌部・癌周囲間質・非癌部間質の区分方法や、実際の組織抽出方法（macro dissection か laser micro dissection かなど）についても検討の余地があると考えられ、preliminary な解析を行った。

レーザーマイクロダイセクションによる組織サンプル抽出の例

癌部（赤囲い）、周囲の間質（緑囲い）



非癌部（青囲い）



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小松 周平, 木内 純, 西別府 敬士, 岸本 拓磨, 今村 泰輔, 庄田 勝俊, 有田 智洋, 小菅 敏幸, 小西 博貴, 塩崎 敦, 藤原 斉, 岡本 和真, 大辻 英吾
2. 発表標題 血中分泌型microRNAを用いた消化器癌のリキッドバイオプシー診断と抗がん核酸治療法の開発
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019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
研究分担者	大辻 英吾 (Otsuji Eigo) (20244600)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	
研究分担者	市川 大輔 (Ichikawa Daisuke) (20347446)	山梨大学・大学院総合研究部・教授 (13501)	
研究分担者	小松 周平 (Komatsu Shuhei) (40578978)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・特任講師 (24303)	