

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08642

研究課題名(和文) 食道原発神経内分泌癌における分子生物学的サブクラスの同定と治療標的分子の探索

研究課題名(英文) MicroRNA profiles to predict postoperative prognosis in patients with esophageal neuroendocrine carcinoma

研究代表者

奥村 知之 (Okumura, Tomoyuki)

富山大学・学術研究部医学系・講師

研究者番号：10533523

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：日本神経内分泌腫瘍研究会(JNETS)参加12施設から食道NEC切除症例36例について切除標本からRNAを抽出しクオリティーチェックの結果18例がマイクロRNA発現解析に進んだ。アレイに搭載された2632分子のなかで癌部での発現が変動しているものとして75分子、無再発例と比べて再発例で有意に発現変動しているものとして48分子が抽出された。これらには癌遺伝子および癌抑制遺伝子として報告されている分子が多数含まれるうえ、神経内分泌細胞形質に関わる分子が複数抽出された。また、抽出した32分子を用いて再発と有意に相関する2つのクラスターに分類することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食道原発神経内分泌癌(NEC)は食道癌の1%と非常に希であり、エビデンスに基づく標準治療の確立には至っていない。通常の食道癌と比べて悪性度が高いことが知られており、切除可能症例においても術後早期に再発し救命できない症例が少なからず経験される。

本研究の成果によって悪性度と相関する分子生物学的サブクラスが同定され、食道NECにおける遺伝子スクリーニングに基づく切除適応症例選択が実現し個別化医療が確立されるものと期待される。さらに本研究によって同定された遺伝子セットの機能解析によって新たな治療法の開発につながる可能性が期待される。

研究成果の概要(英文)：RNA was extracted from 36 surgical specimens of esophageal neuroendocrine carcinoma (NEC) patients who received surgery at 12 hospitals which were member of the Japan Neuro Endocrine Tumor Society (JNETS). After quality check of the RNA, microRNA expression was detected using micro array in 18 cases. Our microarray analysis identified 75 miRNAs that were differentially expressed between paired SCCE tumors and their corresponding normal samples. Forty-eight miRNAs were differentially expressed between the two groups and associated with the malignant features. Hierarchical clustering of 32 miRNA expression levels revealed two distinct sub-groups that were identical to the patients with long-term postoperative survival and to those with rapid tumor relapse, respectively. These results suggested the existence of a specific miRNA signature that could be used to predict postoperative outcomes.

研究分野：消化器外科学

キーワード：食道癌 神経内分泌腫瘍 マイクロRNA

1. 研究開始当初の背景

食道癌に対する食道切除再建術では胸腔鏡下手術やロボット支援下手術といった低侵襲手術の導入が進んでいるものの、頸部・胸部・腹部の同時切除を要することから患者の体力的負担が大きく術後合併症リスクが高い。

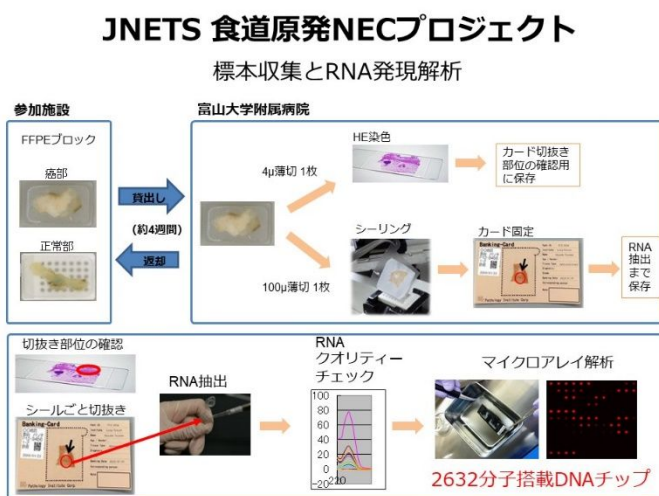
食道原発神経内分泌癌(NEC)は食道癌の1%と非常に希であり、エビデンスに基づく標準治療の確立には至っていない。通常の食道癌と比べて悪性度が高いことが知られており、切除可能症例においても術後早期に再発し救命できない症例が少なからず経験される。

2. 研究の目的

食道 NEC における分子生物学的特性に基づいた分類法や治療効果予測の可能性を検討する。

3. 研究の方法

日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 多施設共同プロジェクト研究「食道原発神経内分泌癌におけるマイクロ RNA 発現プロファイルを用いた分子生物学的サブクラスの同定と治療効果予測分子マーカーセットの探索」を開始し、参加施設から食道 NEC 切除症例の切除標本 FFPE サンプルを回収し、RNA 抽出しマイクロアレイを用いてマイクロ RNA を網羅的に解析する。



4. 研究成果

JNETS 参加 12 施設から食道 NEC 切除症例 36 例について癌部および非癌部の切除標本 FFPE ブロックを回収し RNA を抽出した。36 例の平均年齢は 62.6 歳、臨床病期は :8 例、 :11 例、 :14 例、 :3 例であった。予後は無再発生存 16 例 (観察期間中央値 144 カ月、46-242)、再発生存 3 例 (観察期間中央値 37 カ月、7-106)、癌死

17 例 (観察期間中央値 11 カ月、1-36) であった。臨床病期を含め、再発の有無と有意に相関する臨床病理学的因子は認めなかった。

抽出した RNA のクオリティーチェックの結果、18 例 (無再発生存 8 例、再発生存 2 例、癌死 8 例) がマイクロ RNA 発現解析に進んだ。マイクロアレイに搭載された 2632

プロジェクト登録症例

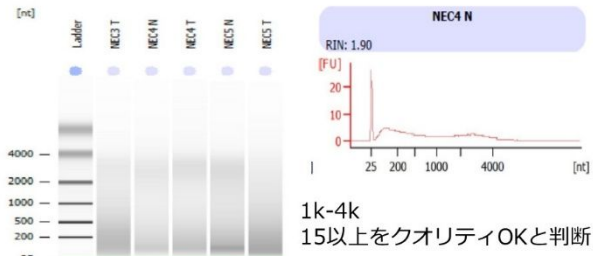
医療機関名	診療科	登録数
自治医科大学	臨床腫瘍科	1
群馬大学	外科診療センター	2
千葉県がんセンター	消化器外科	1
国立がん研究センター東病院	消化管内科	5
国立がん研究センター中央病院	消化管内科	1
東海大学	消化器外科	4
富山大学	消化器・腫瘍・総合外科	5
愛知県がんセンター中央病院	消化器内科	5
岡山大学	消化器外科学	3
山口大学	消化器・腫瘍外科学	4
国立病院機構九州がんセンター	消化器・肝胆膵内科	2
佐賀大学	血液・呼吸器・腫瘍内科	3
12施設		計36例

分子のなかで非癌部に比べて癌部での発現が変動しているものとして75分子、無再発例と比べて再発例で有意に発現が変動しているものとして48分子が抽出された。これらの分子のなかには癌遺伝子および癌抑制遺伝子として報告されている分子が多数含まれるうえ、神経内分泌細胞形質に関わる分子が複数抽出された。また、抽出した32分子を用いて再発と有意に関連する2つのクラスターに分類することができた。

本研究の成果によって悪性度と相関する分子生物学的サブクラスが同定され、食道NECにおける遺伝子スクリーニングに基づく切除適応症例選択が実現し個別化医療が確立されるものと期待される。さらに本研究によって同定された遺伝子セットの機能解析によって新たな治療法の開発につながる可能性が期待される。

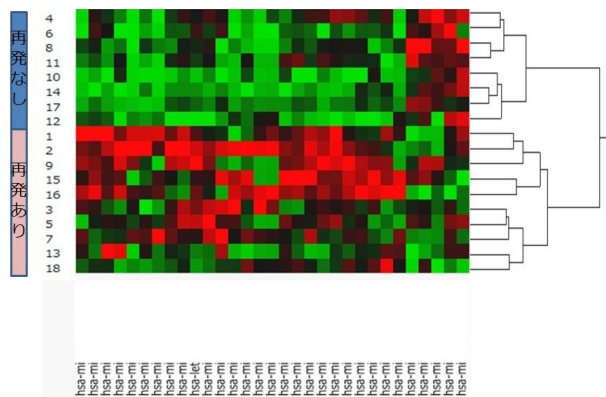
RNA抽出とクオリティーチェック

		正常部	癌部
RNA濃度 [ng/uL]	平均±SD	406.5 ± 68	1490.9±1167.4
1k-4k [nt]	平均±SD	17.7 ± 1.5	15.5 ± 8.2



クラスター解析

再発の有無で有意差のあった上位31分子を抽出して解析



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 奥村知之、藤井 努、嶋田 裕、小澤壯治、松原久裕、上本 伸二、幕内博康、今村正之
2. 発表標題 「JNETS食道原発神経内分泌癌（NEC）プロジェクト」進捗報告
3. 学会等名 第7回日本神経内分泌腫瘍研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥村知之、関根慎一、藤井 努、嶋田 裕、小澤壯治、松原久裕、上本 伸二、幕内博康、今村正之
2. 発表標題 「JNETS食道原発神経内分泌癌（NEC）プロジェクト」進捗報告
3. 学会等名 第6回日本神経内分泌腫瘍研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥村知之
2. 発表標題 食道原発神経内分泌癌における分子生物学的特性に基づく切除適応症例選択の可能性
3. 学会等名 第8回日本神経内分泌腫瘍研究会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021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	嶋田 裕 (Shimada Yutaka) (30216072)	京都大学・薬学研究所・客員教授 (14301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	藤井 努 (Fujii Tsutomu) (60566967)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関