

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15540

研究課題名（和文）MAPKシグナル経路操作による新規放射線感受性増強剤の開発

研究課題名（英文）Development of Novel Radiosensitizers by Regulation of MAPK Signaling Pathway

研究代表者

脇田 晃行（Wakita, Akiyuki）

秋田大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40610803

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：IGF2BP3発現は膵癌、肺癌、腎癌、肝癌、乳癌、卵巣癌で進行度と予後不良に関わる因子であると報告されている。我々はこれまで、食道扁平上皮癌においてIGF2BP3発現は放射線感受性因子であることを報告している。今回の研究で組織マイクロアレイを用い、食道扁平上皮癌IGF2BP3発現を解析した。手術単独群でIGF2BP3の発現は予後不良因子であった。また、IGF2BP3高発現症例では術後補助療法を行うことが良好な予後と関連することが示された。食道扁平上皮癌においてIGF2BP3発現は予後不良予測因子であることに加え、術後補助療法の適応に際し重要なマーカーであることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

手術単独群でIGF2BP3発現は予後不良因子であった。手術＋術後補助療法を受けた群ではIGF2BP3の発現と予後との関連は認めなかった。IGF2BP3高発現の症例で検討すると、術後補助療法を行うことが良好な予後と関連していることが示された。一方で、IGF2BP3低発現の症例では術後補助療法の有無と予後は相関していなかった。食道扁平上皮癌においてIGF2BP3発現は予後不良予測因子、さらには、術後補助療法の適応に際し重要なマーカーとなりうることを示された。

研究成果の概要（英文）：IGF2BP3 overexpression is reportedly associated with adverse clinical outcomes in various human cancers, such as pancreatic carcinoma, lung cancer, renal cell carcinoma, hepatocellular carcinoma, breast cancer, and ovarian cancer. We previously found that IGF2BP3 expression is a radiosensitivity marker in squamous esophageal cancer cells. Using tissue microarray analysis, we evaluated the IGF2BP3 expression status of squamous esophageal cancer patients receiving curative esophagectomy immunohistochemically. In patients undergoing surgery alone, IGF2BP3-high expression is significantly associated with a poorer prognosis. It also revealed that postoperative adjuvant therapy was associated with a favorable prognosis in patients with high IGF2BP3 expression. Our results suggest that IGF2BP3 expression is a predictor of poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma and an essential marker for the indication of adjuvant therapy.

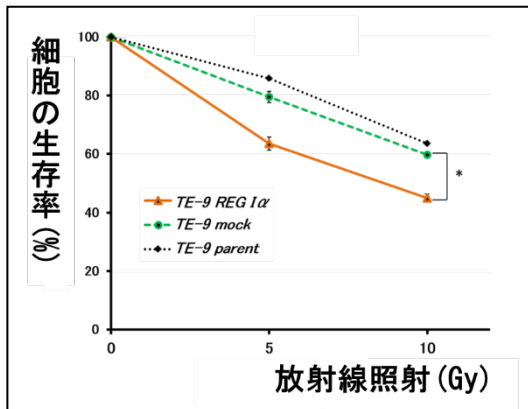
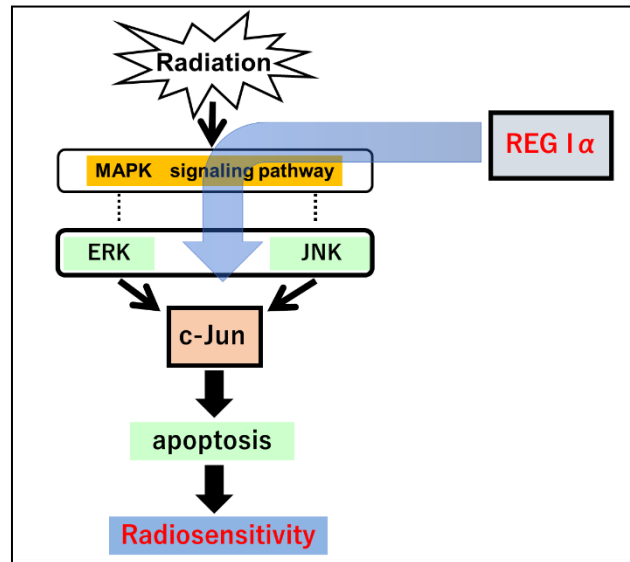
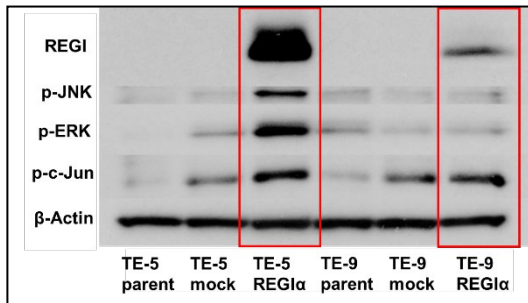
研究分野：放射線感受性

キーワード：放射線感受性

1. 研究開始当初の背景

食道扁平上皮癌は悪性度の高い癌であるが、化学療法・放射線療法に対する感受性は比較的高い。しかし、放射線感受性のない患者は治療効果が得られず、副作用に苦しみ、根治手術の機会を逃すことさえ少なくない。食道癌の個別化治療の実現には確固たる放射線感受性因子の確立が切望されている。

我々は食道癌扁平上皮癌において REG1 α が化学放射線療法の感受性マーカーとなると報告してきた。しかしながら、当時は REG1 α の化学放射線療法に対する感受性獲得機序は明らかにされていなかった。自らの実験で REG1 α と MAPK シグナル伝達経路である ERK、JNK、c-Jun の関連を検討し、REG1 α は MAPK の ERK、JNK を介し、c-Jun の発現を誘導することで放射線感受性を獲得することを見いだした。癌の放射線感受性獲得・増強には MAPK シグナル経路の活性化が重要な役割を果たすと考えられた。しかし、癌局所の MAPK シグナル伝達経路を調整する因子は明らかでなく、そのメカニズムの究明は臨床応用に展開するために必要とされる部分であった。



2. 研究の目的

癌局所の MAPK シグナル経路を調節する責任遺伝子を検索し、その遺伝子導入による放射線感受性の増強を目標とした。放射線感受性のない癌に対し放射線感受性を増強させる放射線感受性増強剤を開発し、新規癌治療の開発を最終目標とした。しかしながら、MAPK シグナル伝達経路を調整する責任因子の同定は困難であった。食道扁平上皮癌の放射線感受性因子候補である IGF2BP3 の化学放射線感受性獲得機序を解明し、その増強方法を開發することとした。

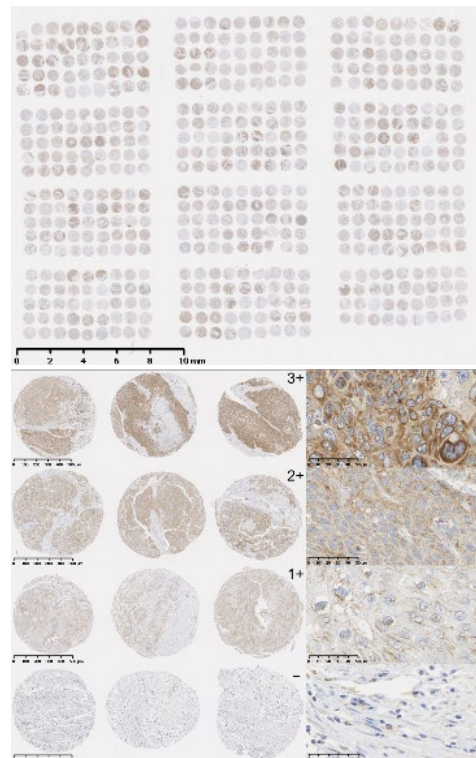
3. 研究の方法

我々がこれまでの臨床研究から放射線感受性因子候補として見出した IGF2BP の発現と予後について検証した。進行食道癌患者 177 例の主病巣パラフィンブロックから作製した組織マイクロアレイを用い免疫染色を行い、手術+術後補助療法を受けた群で IGF2BP3 の発現の程度が予後に関わるかどうかを解析した。

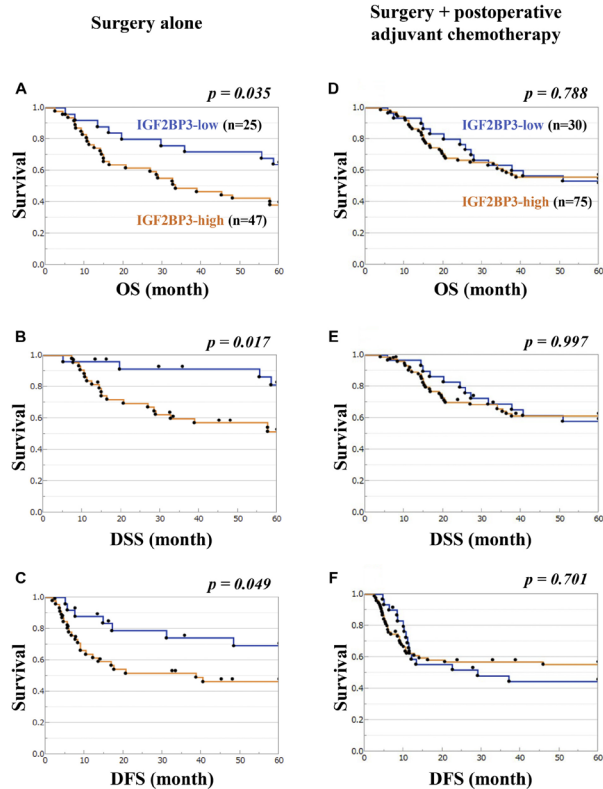
4. 研究成果

手術単独群で IGF2BP3 発現は予後不良因子であった。手術+術後補助療法を受けた群では IGF2BP3 の発現と予後との関連は認めなかった。

IGF2BP3 高発現の症例で検討すると、術後補助療法を行うことが良好な予後と関連していることが示された。一



方で、IGF2BP3 低発現の症例では術後補助療法の有無と予後は相関していなかった。食道扁平上皮癌において IGF2BP3 発現は予後不良予測因子、さらには、術後補助療法の適応に際し重要なマーカーとなりうることを示された。



5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Wakita A, Motoyama S, Sato Y, Nagaki Y, Fujita H, Terata K, Imai K, Maeda E, Minamiya Y.	4. 巻 259
2. 論文標題 IGF2BP3 Expression Correlates With Poor Prognosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Research	6. 最初と最後の頁 137-144
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jss.2020.10.024.	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 該当する

〔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 脇田晃行
2. 発表標題 食道癌におけるIGF2BP3発現と予後の検討
3. 学会等名 日本食道学会学術集会
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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------