

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2009

課題番号：19591595

研究課題名(和文)：肝発癌過程における組織炎症恒久化因子の同定と制御に関する基礎的・臨床的検討

研究課題名(英文)：Identification of Perpetuating Factor for Liver Tissue Inflammation in Hepatic Carcinogenesis

研究代表者

上野 真一 (UENO SHINICHI)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：40322317

研究成果の概要(和文)：慢性炎症遷延化に強く関与する HMGB1 とそのレセプターRAGE 系の研究を進め、①肝臓の慢性炎症進展とともに組織 HMGB1 の発現が増強し、さらに RAGE 発現の増強も認めること。RAGE 発現は、発癌から癌進展に伴う低酸素下環境での癌細胞耐性に関与する可能性を見出した。また②RAGE 発現が食道癌の成立過程でも増強することを見出したが、これとは逆に、270 症例の食道癌の検討からは、その発現程度は進行癌への段階で多くが消失し、予後と逆相関する知見が得られた。この RAGE 減弱と予後の逆相関は、肝癌、膵癌でも確かめられた。③また RAGE 発現細胞の抗アポトーシス作用を確認した。

研究成果の概要(英文)：1) The expression of RAGE mRNA was lower in normal liver than in hepatitis and highest in HCC. Furthermore, in HCC, it was high in well- and moderately differentiated tumors but declined as tumors dedifferentiated to poorly differentiated HCC. Furthermore, HCC lines resistant to hypoxia were found to have higher levels of RAGE expression, and RAGE transfectant also showed significantly prolonged survival under hypoxia. Our results suggest that HCC during the early stage of tumorigenesis with less blood supply may acquire resistance to stringent hypoxic milieu by hypoxia-induced RAGE expression. 2) Loss of RAGE expression may play an important role in the progression of esophageal squamous cell carcinoma. Evaluation of the expression of RAGE could be useful for determining the tumor properties, including those associated with prognosis, in patients with esophageal squamous cell carcinoma. 3) The presence of RAGE might suppress HIF-1 α protein expression, which in turn might induce an anti-apoptosis effect in RAGE-transfected Cos7 cells. Moreover, the p53 suppression induced by HIF-1 α may lead to malignant potential in RAGE-transfected Cos7 cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度			
2006年度			
2007年度	800,000	240,000	1,040,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、肝臓外科学

キーワード：RAGE, HMGB1, HCC, Esophageal ca, Carcinogenesis

1. 研究開始当初の背景

多くの炎症状態は一過性に終焉を迎えるが、癌化さらにその進展においては、これが半永久的に続く必要がある。炎症状態を遷延させる因子（いつまでも NF- κ B を活性化し続ける）の存在は、Sepsis や血管炎の病態から注目され、Advanced glycation end products (AGEs), HMGB1-蛋白, S100/calgranulins などが炎症細胞から誘導され、これらのマルチレセプター-RAGE の誘導・シグナル活性化が半永久的な NF- κ B の活性化を惹起する可能性が指摘されている。癌化においても、当然、同様の因子が存在し関与していることが予測される。

2. 研究の目的

①肝発癌モデルにおけるRAGEの誘導と推移、またその主たるリガンドの解明Soluble RAGEあるいはRAGE -/-マウスを用いた肝発癌抑制とその細胞内伝達機構の解明。②外科的治療後の肝組織におけるRAGEを中心としたPerpetuating factorの推移。

3. 研究の方法

①RAGE-/-マウスを用いた肝発癌モデルの作成。②ヒト肝癌組織および非癌部組織のRAGE発現を定量化：定量的RT-PCRにより、ヒトサンプル約50例について、RAGEの発現を検討す

る。Westernもしくは免疫染色にて、蛋白発現を確認する。ヒトサンプル結果を、臨床病理学的因子と対比する。

4. 研究成果

①肝臓の慢性炎症進展とともに組織HMGB1の発現が増強し、さらにRAGE発現の増強も認めること。RAGE発現は、発癌から癌進展に伴う低酸素下環境での癌細胞耐性に関与する可能性を見出した。また②RAGE発現が食道癌の成立過程でも増強することを見出したが、これとは逆に、270症例の食道癌の検討からは、その発現程度は進行癌への段階で多くが消失し、予後と逆相関する知見が得られた。このRAGE減弱と予後の逆相関は、肝癌、膵癌でも確かめられた。③またRAGE発現細胞の抗アポトーシス作用を確認した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計8件)

- 1) Ishigami S, Ueno S, et al. Prognostic value of CD208-positive cell infiltration in gastric cancer. Cancer Immunol Immunother 59: 389-395, 2010

- 2) Hiwatashi K, Ueno S, et al. Strong Smad4 expression correlates with poor prognosis after surgery in patients with hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol 16; 3176-82, 2009.
- 3) Tateno T, Ueno S, et al. Expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) is related to prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma. Ann Surg Oncol 16; 440-446, 2009.
- 4) Kurahara H, Sakoda M, Ueno S, et al. Significance of M2-Polarized Tumor-Associated Macrophage in Pancreatic Cancer. J Surg Res 16, 2009
- 5) Hiwatashi K, Ueno S, et al. Relevance of apoptosis and tolerance to hypoxic stress in cells transfected with receptor for advanced glycation end products (RAGE). Anticancer Res 29; 1287-1294, 2009.
- 6) Sakoda S, Ueno S, et al. Surgery for hepatocellular carcinoma located in the caudate lobe. World J Surg 33: 1922-1926, 2009.
- 7) Ueno S, Sakoda M, Kubo F, et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinomas within the Milan criteria. J Hepatobiliary Pancreat Surg 16; 359-366, 2009.
- 8) Ueno S, Kubo F, Sakoda M, et al. Efficacy of anatomic resection vs nonanatomic resection for small nodular hepatocellular carcinoma based on gross classification.

J Hepatobiliary Pancreat Surg 15; 493-500, 2008.

[学会発表](計 10 件)

- 1) 立野太郎、上野真一、他. 膵頭部癌における Receptor for Advanced Glycation End Products ‘RAGE)発現とその意義. 第 64 回日本消化器外科学会. 2009 年 7 月 大阪市
- 2) 蔵原弘、上野真一、他. 膵頭部癌の微小環境形成における tumor-associated macrophage の意義. 第 109 回日本外科学会. 2009 年 4 月 東京
- 3) 樋渡清司、上野真一、他. RAGE 発現細胞の低酸素耐性能は HIF, P53 発現抑制により得られる. 第 19 回日本消化器癌発生学会. 2008 年 8 月 別府市.
- 4) 立野太郎、上野真一、他. 食道扁平上皮癌発癌段階における Receptor for Advanced Glycation End Products ‘RAGE)発現の検討. 第 19 回日本消化器癌発生学会. 2008 年 8 月 別府市
- 5) 立野太郎、上野真一、他. 胸部食道扁平上皮癌発癌と進展における Receptor for Advanced Glycation End Products ‘RAGE)発現とその意義. 第 63 回日本消化器外科学会. 2008 年 7 月 札幌市
- 6) 立野太郎、上野真一、他. 食道扁平上皮癌発癌と進展における Receptor for Advanced Glycation End Products ‘RAGE)発現とその意義. 第 108 回日本外科学会. 2008 年 5 月 長崎市
- 7) 樋渡清司、上野真一、他. RAGE 発現は低酸素環境下での癌細胞の生存に寄与する. 第 18 回日本消化器癌発生学会. 2007 年 11 月 札幌市.

- 8) 立野太郎、上野真一、他. 食道扁平上皮癌発癌と進展における Receptor for Advanced Glycation End Products ‘RAGE)発現とその意義. 第 18 回日本消化器癌発生学会. 2007 年 11 月 札幌.
- 9) 前田真一、上野真一、他. 腭頭部癌における midkine 発現の意義と血管新生への関与について. 第 62 回日本消化器外科学会. 2007 年 7 月 東京
- 10) 樋渡清司、上野真一、他. Receptor for Advanced Glycation End-products(RAGE)発現により低酸素環境下での耐性並びに肝細胞癌での発現が増強する. 第 107 回日本外科学会. 2007 年 4 月 東京.

(3)連携研究者：なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

上野 真一 (UENO SHINICHI)
鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・講師
研究者番号：40322317

(2)研究分担者

愛甲 孝 (AIKOU TAKASHI)
鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号：60117471

阿邊山 和浩 (ABEYAMA KAZUHIRO)
鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・客員研究員
研究者番号：30284897

丸山 征郎 (MARUYAMA IKUROU)
鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授
研究者番号：20082282

迫田 雅彦 (SAKODA MASAHIKO)
鹿児島大学・医学部・歯学部附属病院・医員
研究者番号：40418851