

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08370

研究課題名(和文) 転移性肝臓に対するGalectin-9の抗腫瘍効果とそのmicroRNA基盤

研究課題名(英文) Anti-tumor effect of Galectin-9 on metastatic hepatocellular carcinoma and its microRNA basis

研究代表者

正木 勉 (Masaki, Tsutomu)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：30335848

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)：本研究の目的は、Gal-9の転移性肝臓に対する抗腫瘍効果の証明と、腫瘍内のmicroRNAの変化について解析し、Gal-9が転移性肝臓の治療戦略に成り得る可能性についての基礎研究を行うことである。大腸癌由来の転移性肝臓細胞株OCUC-LM1のGal-9の投与により抗腫瘍効果をもたらすかどうかをin vitro, in vivo,の系で証明した。また、転移性肝臓細胞株OCUC-LM1におけるGal-9のin vitroの腫瘍抑制効果に関連するmicroRNAをアレイチップを用いて見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

転移性肝臓の医療は、末期がんであり、その治療は、困難を極めている。最近、免疫チェックポイント阻害剤、PD-1, PDL1抗体が、このような進行肝臓に使用されている。本研究において、Gal-9も免疫調節分子であり、基礎研究で転移性肝臓細胞株において、癌細胞増殖抑制効果が見られた。これは、新たな免疫調節分子であるGal-9が、転移性肝臓の治療薬になる可能性を秘めている。あらゆる癌の終末期である転移性肝臓の治療薬になる可能性があるため、きわめて、癌患者にとって大きな福音である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to prove the anti-tumor effect of Gal-9 on metastatic liver cancer and to analyze the microRNA changes in the tumor, and to conduct basic research on the possibility that Gal-9 could be a therapeutic strategy for metastatic liver cancer. We proved, in vitro, and in vivo systems whether Gal-9 treatment of OCUC-LM1, a metastatic liver cancer cell line derived from colorectal cancer, produces anti-tumor effects. We also found microRNAs associated with the in vitro tumor suppressive effect of Gal-9 in the metastatic liver cancer cell line OCUC-LM1 using array chips.

研究分野：消化器病学

キーワード：micro RNA 転移性肝臓

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

転移性肝癌は、現在本邦において患者数が7万人あまりいるといわれ、終末期を迎えた多くの癌患者の死亡要因である。しかしながら、種々の原発癌の終末期のため、その治療法に関しては、困難を極めている。癌との最終段階での闘いである転移性肝癌への克服は、必須であり、新しい視点に基づいた転移性肝癌の治療開発は、急務である。

原発癌の治療に対する飛躍的な進歩にもかかわらず、転移性癌の克服は難しく、あらゆる領域の癌治療における最大の問題となっている。転移性癌のなかでも、最も頻度の高いのは肝転移であり、その治療は大きな障壁に直面している。転移性肝癌は手術療法、化学療法、免疫療法、分子標的治療薬を主体とした幾多の治療が行われているが、現在十分な効果を得ているとは言い難い。特に手術不能な転移性肝癌の予後は極めて悪く、現在本邦で、7万人以上の患者がいる。癌の克服のためには最終段階Stage 4bの癌の新規の治療薬が望まれる。

我々は1998年にGal-9を世界に先駆け、生理活性物質として同定(J Biol Chem. 273: 16976-16984, 1998)して以来、Gal-9の生理活性作用の研究が、内外を通じて大幅に増加してきた。我々の研究グループは、Gal-9と病態との関連性に関して、T細胞のみならず自然免疫担当細胞であるマクロファージや樹状細胞の活性化を通して炎症の抑制・癌免疫の亢進を誘導することを明らかにしてきた(Science 318:1141-1143, 2007, J. Immunol, 181: 7660-7669, 2008 J. Immunol., 181: 7660-7669, 2008., Clin Immunol, 130: 322-330, 2009)。また、我々は癌の進展や治療に関して、Gal-9は、T細胞性免疫機構以外の自然免疫を介して働くという新しい考え方を提供することも出来た(Nat Immunol 13:832-42, 2012)。しかしながら、現在までの所、転移性肝癌のGal-9の抗腫瘍効果と転移部位の癌組織内microRNAの変化は、明らかではない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、Gal-9の転移性肝癌に対する抗腫瘍効果の証明と、腫瘍内のmicroRNAにも変化を及ぼし、そのmicroRNA分子を同定する。つまり、Gal-9が新たな転移性肝癌の癌抑制分子になりうるかどうかの検討をin vitro, in vivoで検討する。

3. 研究の方法

In vitro 解析

1. 大腸癌由来の転移性肝癌細胞株 OCUC-LM1 の Gal-9 の投与により抑制効果をもたらすかどうかを MTT assay で評価する。
2. Gal-9 の非添加、添加の OCUC-LM1 から癌細胞内及び培養溶液中の small RNA を含む total RNA お抽出する。RNA の量、質はバイオアナライザーで確認する。
3. Gal-9 の非添加、添加の大腸癌由来の OCUC-LM1 からにおける microRNA の変化を 2555 分子のオリゴチップにハイブリダイゼーション後、アレイ用スキャナー(当消化器内科保有)でスキャンを行う。その後各スポットにおける蛍光強度値の定量化を行い、シグナル値を算出し、クラスター解析を行い、Gal-9 の転移性癌細胞抑制に関連する腫瘍内の microRNA を同定する。

In vivo 解析

1. 転移性肝癌細胞株 OCUC-LM1 用いた転移性肝癌モデルは、ヌードマウスを用い、経験門脈に細胞数 1×10^6 個注入し転移性肝癌モデルを作成。Gal-9 の投与と非投与におけるヌードマウスの、移植後3週間後の肝臓結節数と肝臓重量を測定し、Gal-9 の抑制効果を検討する。移植後3週間で肝転移を起こすことは既に確認している。

4. 研究成果

本研究の目的は、Gal-9 の転移性肝癌に対する抗腫瘍効果の証明と、腫瘍内の microRNA の変化について解析し、Gal-9 が転移性肝癌の治療戦略に成り得る可能性についての基礎研究を行うことである。大腸癌由来の転移性肝癌細胞株 OCUC-LM1 の Gal-9 の投与により抗腫瘍効果をもたらすかどうかを *in vitro*, *in vivo*, の系で証明した。また、転移性肝癌細胞株 OCUC-LM1 における Gal-9 の *in vitro* の腫瘍抑制効果に関連する microRNA をアレイチップを用いて見出した。これは、新たな免疫調節分子である Gal-9 が、転移性肝癌の治療薬になる可能性を秘めている。あらゆる癌の終末期である転移性肝癌の治療薬になる可能性があるので、きわめて、癌患者にとって大きな福音である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 1件）

1. 著者名 Morishita A, Nomura K, Tani J, Fujita K, Iwama H, Takuma K, Nakahara M, Tadokoro T, Oura K, Chiyo T, Fujihara S, Niki T, Hirashima M, Nishiyama A, Himoto T, Masaki T	4. 巻 45
2. 論文標題 Galectin 9 suppresses the tumor growth of colon cancer in vitro and in vivo.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/or.2021.8056.	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 該当する

1. 著者名 Chiyo T, Fujita K, Iwama H, Fujihara S, Tadokoro T, Ohura K, Matsui T, Goda Y, Kobayashi N, Nishiyama N, Yachida T, Morishita A, Kobara H, Mori H, Niki T, Hirashima M, Himoto T, Masaki T	4. 巻 20
2. 論文標題 Galectin-9 Induces Mitochondria-Mediated Apoptosis of Esophageal Cancer In Vitro and In Vivo in a Xenograft Mouse Model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 .Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms20112634	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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	小原 英幹 (kobara hideki) (10612476)	香川大学・医学部附属病院・講師 (16201)	
研究分担者	岩間 久和 (iwama hisakazu) (20398035)	香川大学・医学部・准教授 (16201)	

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	坂本 鉄平 (sakamoto teppei) (30769328)	香川大学・医学部・協力研究員 (16201)	
研究分担者	仁木 敏朗 (niki toshio) (40558508)	香川大学・医学部・助教 (16201)	
研究分担者	藤田 浩二 (fujita koji) (50749421)	香川大学・医学部附属病院・助教 (16201)	
研究分担者	田所 智子 (tadokoro tomoko) (50813177)	香川大学・医学部附属病院・助教 (16201)	
研究分担者	森下 朝洋 (morishita asahiro) (60423430)	香川大学・医学部附属病院・講師 (16201)	
研究分担者	野村 貴子 (nomura takako) (70645415)	香川大学・医学部・協力研究員 (16201)	
研究分担者	米山 弘人 (yoneyama hirohito) (80294750)	香川大学・医学部附属病院・助教 (16201)	
研究分担者	大浦 杏子 (oura kyoko) (80834639)	香川大学・医学部附属病院・助教 (16201)	

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