

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09035

研究課題名(和文)酸化修復機能からみた食道癌発癌機序の解明と癌浸潤予防の新規治療の開発

研究課題名(英文)Elucidation of oxidative repair function involved in esophageal carcinogenesis mechanism and development of novel therapy for prevention of cancer invasion

研究代表者

木村 和恵 (KIMURA, Yasue)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：70631927

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)：酸化的DNA損傷修復に関与する遺伝子多MTH1は大腸菌MutTの相同体としてヒトで同定された酸化ヌクレオチド脱リン酸化酵素であり、DNAやミトコンドリアに酸化ヌクレオチドが組み込まれるのを防いでいる。hMTH1とp53遺伝子変異との関係が明らかになった。癌細胞において、上皮細胞が間葉系細胞に形態変化する現象である上皮間葉移行(EMT: epithelial to mesenchymal transition)により運動能を獲得し、転移、浸潤が促進されると考えられているMTH1高発現群は有意に予後不良であり、MTH1高発現かつEMT陽性だとより予後不良であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

食道癌は消化管癌において選択可能な抗癌剤治療薬が少なく、依然として予後不良の難治性癌であり、治療成績の向上が望まれる。本研究において、酸化修復機能に関与する遺伝子多型が発がんに関与すること、腸内細菌叢の変化により薬物治療の感受性が変わることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The gene involved in oxidative DNA damage repair, multiMTH1, is an oxidized nucleotide dephosphorylase identified in humans as a homologue of E. coli MutT, which converts 8-oxo-dGTP and 2-OH-dATP in the nucleotide pool to 8-oxo-dGMP and 2-OH-dAMP. The relationship between hMTH1 and p53 mutations has been demonstrated. In cancer cells, the epithelial to mesenchymal transition (EMT) is thought to promote motility, metastasis, and invasion. The prognosis of patients with high MTH1 expression and EMT-positive disease was even worse.

研究分野：消化器外科

キーワード：食道癌 酸化修復

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食道癌は消化管癌において選択可能な抗癌剤治療薬が少なく、依然として予後不良の難治性癌であり、治療成績の向上が望まれる。我々は食道癌の浸潤において、がん幹細胞マーカーとして知られている CD44v9 の発現、および E-cadherin および Vimentin などの EMT との関連を明らかにした (*Cancer Med.* 2018)。本研究では、食道前がん病変の進展抑制による治療に着目し、がん幹細胞に関与し浸潤転移を促す因子を制御する新しい分子標的治療の開発を目指す。

2. 研究の目的

本研究では消化管癌の発がんに関与するとされている酸化的 DNA 修復機能とがん幹細胞の進展に関与する因子の関係を解明し、新たな治療標的薬を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

CD44v9 をロックアウトさせた食道癌細胞株を用いて浸潤能と遊走能を確認し、増殖能の変化、抗酸化能の変化などを観察する。遺伝子発現ノックイン、ノックダウンなど、組換え DNA 実験を行う。その後、hMTH1 遺伝子多型を組み込んだ食道癌細胞株において、同様の実験を行う。食道癌細胞株の増殖、浸潤能の変化により、幹細胞特異的なシグナル伝達を検索し新しい治療法の構築を行う。臨床検体で抽出された miRNA に関して、測定対象とした組織中の RNA の発現及び活性化を組織染色、DNA チップ、リアルタイム PCR、ウェスタンブロット法による解析を行ない、miRNA アレイにより取得された特異的活性化プロファイルデータの有効性を証明する。

酸化修復調整機能として、腸内細菌に着目した。薬物感受性に関係する因子の解析のため、化学療法と腸内細菌叢の変化の観察を行った。

4. 研究成果

酸化的 DNA 損傷修復に関与する遺伝子多 MTH1 は大腸菌 MutT の相同体としてヒトで同定された酸化ヌクレオチド脱リン酸化酵素であり、ヌクレオチドプール中の 8-oxo-dGTP や 2-OH-dATP を 8-oxo-dGMP、2-OH-dAMP へ変換し、DNA やミトコンドリアに酸化ヌクレオチドが組み込まれるのを防いでいる。hMTH1 と p53 遺伝子変異との関係が明らかになった。癌細胞において、上皮細胞が間葉系細胞に形態変化する現象である上皮間葉移行 (EMT : epithelial to mesenchymal transition) により運動能を獲得し、転移、浸潤が促進されると考えられている MTH1 高発現群は有意に予後不良であり、MTH1 高発現かつ EMT 陽性だとより予後不良であった。

さらに酸化修復調整機能として、腸内細菌に着目した。薬物感受性に関係する因子の解析のため、化学療法と腸内細菌叢の変化の観察を行った。

食道癌患者は治療前より *Streptococcus* 属の占有率が高く、*Faecalibacterium* 属の占有率が低い状態であった。*Streptococcus* 属と *Faecalibacterium* 属は術後 2 週間まで大きな変化は認めなかったが、術後 3 ヶ月に *Streptococcus* 属は増加し、*Faecalibacterium* 属は減少し

た。食道癌患者の術前治療後食道切除術を受けた食道癌患者の腸内細菌叢の変動を初めて明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hasuda H, Ikeda T, Makizaki Y, Yokota H, Tanaka Y, Ohno H, Shimokawa M, Matsuoka H, Kimura Y, Oki E, Yoshizumi T.	4. 巻 Jun;53(6)
2. 論文標題 Alterations in the gut microbiome in patients with esophageal carcinoma in response to esophagectomy and neoadjuvant treatment.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Surg Today.	6. 最初と最後の頁 663-674.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00595-022-02607-3.	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 -

1. 著者名 55.Hu Q, Nonaka K, Wakiyama H, Miyashita Y, Fujimoto Y, Jogo T, Hokonohara K, Nakanishi R, Hisamatsu Y, Ando K, Kimura Y, Masuda T, Oki E, Mimori K, Oda Y, Mori M.	4. 巻 May;10(9)
2. 論文標題 Cytolytic activity score as a biomarker for antitumor immunity and clinical outcome in patients with gastric cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Med.	6. 最初と最後の頁 3129-3138
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cam4.3828	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 -

1. 著者名 53.Koga N, Hu Q, Sakai A, Takada K, Nakanishi R, Hisamatsu Y, Ando K, Kimura Y, Oki E, Oda Y, Mori M.	4. 巻 Aug;112(8)
2. 論文標題 Clinical significance of signal regulatory protein alpha (SIRP) expression in esophageal squamous cell carcinoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 3018-3028
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14971	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 蓮田 博文、池田 哲夫、胡 慶江、木村 和恵、沖 英次
2. 発表標題 食道扁平上皮癌患者の腸内細菌叢の特徴と治療による菌叢変動の検討
3. 学会等名 日本外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 蓮田 博文、池田 哲夫、胡 慶江、木村 和恵、沖 英次
2. 発表標題 食道癌患者の治療による腸内細菌叢変動
3. 学会等名 消化器外科学会
4. 発表年 2022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	沖 英次 (OKI eiji) (70380392)	九州大学・大学院医学研究院・准教授 (17102)	

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