

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16966

研究課題名（和文）胃癌腹膜播種に特異的なmiRNAの分子機構解明と臨床応用

研究課題名（英文）Analysis of microRNA in gastric cancer with peritoneal dissemination

研究代表者

岩井 直人（Iwai, Naoto）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・研修員

研究者番号：00823270

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）：腹膜播種をきたした進行胃癌6症例において、上部消化管内視鏡検査を用いた生検サンプルにより、癌部と非癌部のペアサンプルを作成した。マイクロRNAアレイによる網羅的プロファイリングを行い、癌部で発現亢進している7種類のマイクロRNAならびに、癌部で発現低下している16種類のマイクロRNAを同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胃癌腹膜播種の病態解明は、がん患者の予後改善のために改善すべき課題であり、本研究は臨床検体を用いて、胃癌腹膜播種の診断バイオマーカーとなりうるマイクロRNAの同定を行った。今後、胃癌腹膜播種形成におけるマイクロRNAを介した分子機構を解明することで、胃癌腹膜播種に対しての新規治療法の確立が期待される。

研究成果の概要（英文）：Paired samples of cancerous and non-cancerous tissues were obtained by biopsy using esophagogastroduodenoscopy regarding six cases of advanced gastric cancer with peritoneal dissemination. A genome-wide miRNA gene expression analysis was performed to identify miRNAs associated with development of peritoneal dissemination in gastric cancer. We found that 7 miRNAs are upregulated in cancerous tissues and 16 miRNAs are downregulated in cancerous tissues.

研究分野：消化器内科学

キーワード：胃癌 腹膜播種 マイクロRNA

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胃癌の腹膜播種は、胃癌細胞が腹腔内に散布される形で転移巣を形成する病態であり、転移再発様式のなかでも難治度が高く生命予後に直結するため、臨床的な重要性が高い。現時点では、ほかの切除不能・再発胃癌と同様に全身化学療法が標準的治療とされているが、その効果は限定的である。これらのことから、胃癌の腹膜播種における機序解明と新規治療法の開発が重要となる。

申請者らは、胃癌腹膜播種の進展機序についての研究を展開しており、胃癌の上皮間葉転換において、細胞極性決定因子 ASPP2 の発現低下が上皮間葉転換・腹膜播種を引き起こすことを示した。また、申請者は消化器癌におけるマイクロ RNA の網羅的プロファイリングならびに機能解析を展開し、消化器癌のマイクロ RNA 異常を標的とした治療法を目指した研究を行ってきた。マイクロ RNA は、17~25 塩基の短いノンコーディング RNA であり、標的とするメッセンジャー RNA を抑制することで遺伝子発現の調整をしており、がんとの密接な関連が明らかにされている。申請者は、肝臓癌において miR-96-5p の発現が亢進していること、さらに miR-96-5p が caspase-9 の発現抑制を介してアポトーシス回避に寄与していることを示した。

腹膜播種を高頻度起こすスキルス胃癌では上皮間葉転換が促進しており、近年では、チロシンキナーゼである Met の発現亢進も報告されている。そのため、Met 阻害が胃癌腹膜播種の治療戦略となりうるが、既存の Met 阻害薬の効果は不十分とされている。現在、マイクロ RNA の研究は盛んで急速に進展しているが、胃癌腹膜播種の形成に寄与する Met シグナルに焦点をあてた研究は数少ない。

申請者らは、これまでの研究を介して上皮間葉転換の制御が腹膜播種治療に重要と考え、上皮間葉転換を制御するマイクロ RNA に注目した。特に、Met を標的とするがん抑制性マイクロ RNA が、腹膜播種形成に必要な足場非依存性の増殖を抑制することで、既存の Met 阻害薬とは異なる作用機序をもつ核酸医薬品となることを着想した。

2. 研究の目的

本研究では、胃癌腹膜播種の形成に寄与する Met シグナルを制御するマイクロ RNA に注目し、胃癌腹膜播種に対する新規治療戦略を確立することを目的とする。胃癌腹膜播種の病態解明は、がん患者の予後改善のために改善すべき課題であり、本研究は消化器がんの実地診療を担う申請者の臨床的問題意識に基づいている。

胃癌腹膜播種における Met シグナルを制御するマイクロ RNA の分子機構を明らかにする本研究は、臨床検体を用いた胃癌腹膜播種の診断バイオマーカーおよび治療標的分子となるマイクロ RNA の同定、ならびに胃癌腹膜播種の Met シグナルにおけるマイクロ RNA を介した分子機構の解明に貢献できることが期待される。

3. 研究の方法

進行胃癌症例の中で、腹膜播種をきたしていることが確認された 6 症例において、上部消化管内視鏡検査を用いた生検サンプリングにより、癌部と非癌部のペアサンプルを作成した。その臨床検体 6 ペアに対して、マイクロ RNA アレイによる網羅的プロファイリングを行った。

4. 研究成果

癌部で有意に発現亢進している 7 種類のマイクロ RNA (図 1)、癌部で有意に発現低下している 16 種類のマイクロ RNA (図 2) を同定した。これらのマイクロ RNA は、胃癌腹膜播種の原発巣に特異的な発現を示すことから、胃癌腹膜播種形成に関わっている可能性がある。

図 1 非癌部で有意に発現亢進しているマイクロ RNA

| miRNA | T/NT fold-change |
|-----------|------------------|
| hsa-miR-Q | 3.107943 |
| hsa-miR-R | 3.254091 |
| hsa-miR-S | 3.378728 |
| hsa-miR-T | 3.631811 |
| hsa-miR-U | 4.03606 |
| hsa-miR-V | 4.351994 |
| hsa-miR-W | 5.988909 |

図 2 癌部で有意に発現低下しているマイクロ RNA

| miRNA | T/NT fold-change |
|-----------|------------------|
| hsa-miR-A | -4.356798 |
| hsa-miR-B | -4.355637 |
| hsa-miR-C | -4.299135 |
| hsa-miR-D | -4.153966 |
| hsa-miR-E | -4.107827 |
| hsa-miR-F | -3.915413 |
| hsa-miR-G | -3.721519 |
| hsa-miR-H | -3.368661 |
| hsa-miR-I | -3.336113 |
| hsa-miR-J | -3.298319 |
| hsa-miR-K | -3.18458 |
| hsa-miR-L | -3.165943 |
| hsa-miR-M | -3.118725 |
| hsa-miR-N | -3.061204 |
| hsa-miR-O | -3.049645 |
| hsa-miR-P | -3.025631 |

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 小原知也、岩井直人、奥田隆史、谷口昌史、酒井浩明、岡浩平、原祐、辻俊史、原田大司、小牧稔之、阪上順一、香川恵造 |
| 2. 発表標題 切除不能進行胃癌における高齢者治療の現状と予後予測因子の同定 |
| 3. 学会等名 第63回日本消化器病学会大会 |
| 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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|