

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 10 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591711

研究課題名（和文） ステージ 1 進行胃癌における再発予測システムの開発

研究課題名（英文） Prediction of recurrence in stage I gastric cancer

研究代表者

山下 継史（YAMASHITA KEISHI）

北里大学・医学部・助教

研究者番号：70406932

研究成果の概要（和文）：

ステージ 1 進行胃癌（T2N0）は生存率が 90% 近くあり、術後補助療法の適応患者とならない。一方で、再発した患者はほぼ全例癌死するため、その再発を予測し再発が予測された患者群に補助療法を行い治療成績向上を目指す介入治療が課題となっている。今回、この介入治療を目的としたバイオマーカー探索研究を企画した。研究当初、原発癌の HOPX 遺伝子メチル化の定量化に成功し、進行癌における独立予後因子として同定されていた。その後、さらに症例を増やし予後因子としての検討を加えた結果、検証セットにおいても予後因子としては確定し、予後因子としての重要性を成果として発表できた（Ooki A and Yamashita K et al, Oncogene 2010）。その過程において、HOPX メチル化症例は予後が悪いことが改めて判明したが、Stage I<Stage II/III<Stage IV の順にその差が強くなることが判明し Stage I における予後因子としての可能性が低いことが明らかになった。そこで Stage I 症例の予後因子としては別の分子の変化に注目することとした（PRL-3）。この分子は N0 の進行癌において特に強く予後因子となるため、ハイリスク症例の同定に極めて有用である可能性を秘めている（Ooki A and Yamashita K, Oncol Rep, 2009）。現在、PRL-3 分子の Stage I ハイリスク症例の選別の可能性を明らかにすると同時に HOPX メチル化の Stage II/III 症例における予後因子としての可能性を検討中である。

研究成果の概要（英文）：

In stage I advanced gastric cancer, HOPX methylation and PRL-3 protein expression were investigated for prediction marker of recurrence. As a result, PRL-3 protein expression is closely correlated with recurrence of stage I advanced gastric cancer, and its validation study is the next step for this purpose.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学・胃・十二指腸

キーワード：胃癌・再発

1. 研究開始当初の背景

ステージ1 進行胃癌 (T2N0) は生存率が 90% 近くあり、術後補助療法の適応患者とならない。一方で、再発した患者はほぼ全例癌死するため、その再発を予測し再発が予測された患者群に補助療法を行い治療成績向上を目指す介入治療が課題となっている。

2. 研究の目的

今回、Stage I 進行胃癌に対しての介入治療を目的としたバイオマーカー探索研究を企画した。

3. 研究の方法

進行胃癌における予後解析を通じて HOPX メチル化と PRL-3 免疫染色を行った。

4. 研究成果

研究当初、原発癌の HOPX 遺伝子メチル化の定量化に成功し、進行癌における独立予後因子として同定されていた。その後、さらに症例を増やし予後因子としての検討を加えた結果、検証セットにおいても予後因子としては確定し、予後因子としての重要性を成果として発表できた (Ooki A and Yamashita K et al, Oncogene 2010)。その過程において、HOPX メチル化症例は予後が悪いことが改めて判明したが、Stage I<Stage II/III<Stage IV の順にその差が強くなることが判明し Stage I における予後因子としての可能性が低いことが明らかになった。そこで Stage I 症例の予後因子としては別の分子の変化に注目することとした (PRL-3)。この分子は NO の進行癌において特に強く予後因子となるため、ハイリスク症例の同定に極めて有用である可能性を秘めている (Ooki A and Yamashita K, Oncol Rep, 2009)。現在、PRL-3 分子の Stage I ハイリスク症例の選別の可能性を明らかにすると同時に HOPX メチル化の Stage II/III 症例における予後因子としての可能性を検討中である。

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 6 件)

1: Ooki A, Yamashita K, Kikuchi S, Sakuramoto S, Katada N, Waraya M, Kawamata H, Nishimiya H, Nakamura K, Watanabe M. Therapeutic potential of PRL-3 targeting and clinical significance of PRL-3 genomic amplification in gastric cancer. BMC Cancer. 2011 Apr 6;11:122. PubMed PMID: 21466710; PubMed Central PMCID:PMC3080833.

2: Yamashita K, Sakuramoto S, Watanabe M. Genomic and epigenetic profiles of gastric cancer: potential diagnostic and therapeutic applications. Surg Today. 2011 Jan;41(1):24-38. Epub 2010 Dec 30. Review. PubMed PMID: 21191688.

3: Ooki A, Yamashita K, Kikuchi S, Sakuramoto S, Katada N, Watanabe M. Phosphatase of regenerating liver-3 as a convergent therapeutic target for lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. Int J Cancer. 2010 Aug 1;127(3):543-54. PubMed PMID: 19960436.

4: Ooki A, Yamashita K, Kikuchi S, Sakuramoto S, Katada N, Kokubo K, Kobayashi H, Kim MS, Sidransky D, Watanabe M. Potential utility of HOP homeobox gene promoter methylation as a marker of tumor aggressiveness in gastric cancer. Oncogene. 2010 Jun 3;29(22):3263-75. Epub 2010 Mar 15. PubMed PMID: 20228841.

5: Ooki A, Yamashita K, Kikuchi S, Sakuramoto S, Katada N, Watanabe M.

Phosphatase of regenerating liver-3 as a prognostic biomarker in histologically node-negative gastric cancer. *Oncol Rep.* 2009 Jun;21(6):1467-75. PubMed PMID: 19424625.

6: Hatate K, **Yamashita K**, Hirai K, Kumamoto H, Sato T, Ozawa H, Nakamura T, Onozato W, Kokuba Y, Ihara A, Watanabe M. Liver metastasis of colorectal cancer by protein-tyrosine phosphatase type 4A, 3 (PRL-3) is mediated through lymph node metastasis and elevated serum tumor markers such as CEA and CA19-9. *Oncol Rep.* 2008 Oct;20(4):737-43. PubMed PMID: 18813812.

[学会発表] (計 10 件)

- 1, **Yamashita K**, Ooki A, Nakayama K, Hatate K, Hirai K, and Watanabe M. Clinical significance of PRL-3 genomic amplification/ expression profiles and preclinical study of PRL-3 inhibitor in human GI cancers. ASCO Annual Meeting 2012 (Poster), June 1, 2012, Chicago, IL, USA.
- 2, **Yamashita K**, Kim MS, Ooki A, Kato H, Waraya M, Kawamata H, Watanabe M, Sidransky D. Epigenetic silencing of cancer-specific methylation may converge on therapeutic targets on human cancers., AACR Annual Meeting (Minisymposium), March 31, 2012, Chicago, IL, USA.
- 3, **Yamashita K**, Ooki A, Katoh H, Waraya M, and Watanabe M. HOPX tumor suppressive pathways may be epigenetically controlled in colorectal cancer (Symposium). ISOBM, Firenze, Italy, October 15, 2011.
- 4, Waraya M, **Yamashita K**, Watanabe M. Tumor Suppressive Role of HOPX Gene in Pancreatic Carcinogenesis (Symposium) ISOBM, Firenze, Italy, October 15, 2011.
- 5, **Yamashita K**, Ooki A, Katoh H, Waraya M, and Watanabe M. Cancer-specific epigenetic alteration of HOPX in human cancer, and its functional relevance in carcinogenesis (Workshop)., 8th ISMRC, Osaka, September 21, 2011.
- 6, 藁谷美奈、**山下継史**、渡邊昌彦 大腸癌および膵臓癌における癌抑制遺伝子 (homeobox only protein) HOPX の役割 (ワークショップ) . 第 20 回日本がん転移学会総会, 2011 年 6 月 30 日, 浜松.
- 7, **Yamashita K.**, Ooki A, Kato H, Waraya M, Kawamata H, Nakamura K, Nishimiya H, Okubo H, and Watanabe M. Causative role of tumor suppressor gene HOP epigenetically regulated in gastric cancer (International session, English Workshop) . 第 69 回日本癌学会総会, 2010 年 9 月 22 日, 大阪.
- 8, Kato H, **Yamashita K.**, Ooki A, Waraya M, Kawamata H, Nakamura K, Nishimiya H, and Watanabe M. HOPX is epigenetically and cancer-specifically silenced tumor suppressor gene candidates in colorectal cancer (International session, English Workshop) . 第 69 回日本癌学会総会, 2010 年 9 月 22 日, 大阪.
- 9, **山下継史**、大木暁、加藤弘、藁谷美奈、河又寛、渡邊昌彦 消化器癌診断・治療における HOP/OB1/NECC1 プロモーター DNA メチレーションの臨床的有用性 (シンポジウム) . 第 29 回日本分子腫瘍マーカー研究会, 2009 年 9 月 30 日, 横浜.
- 10, **Yamashita K.**, Sakuramoto S, Kikuchi S, Katada N, and Watanabe M. Selection of High Risk Patients in Advanced Gastric Cancer (AGC) (Paper Free) . 2009 International Surgical Week, Adelaide, Australia, September 6-10, 2009.

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山下 継史 (YAMASHITA KEISHI)

北里大学・医学部・助教

研究者番号：70406932