

## 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 5月11日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22659287

研究課題名（和文） 前立腺の炎症関連発癌と遺伝子変異誘導酵素 AID の上皮内異所性発現

研究課題名（英文） Correlation between inflammation-associated carcinogenesis and ectopic expression of activation-induced cytidine deaminase in prostatic epithelial cells

研究代表者

江石 義信 (EISHI YOSHINOBU)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：70151959

研究成果の概要（和文）：前立腺癌組織において、慢性前立腺炎の原因菌である *Propionibacterium acnes* 感染細胞における遺伝子変異誘導酵素 AID の発現量は低値であった。一方、*P. acnes* 感染腺管では発癌に関与する転写因子(NF- $\kappa$ B, STAT3)の活性化が生じていた。本結果から、*P. acnes* による慢性前立腺炎が発癌の一因となっている可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Although we did not find a significant expression of activation-induced cytidine deaminase by the prostatic epithelial cells infected by *Propionibacterium acnes* that is known to be a cause of chronic prostatitis, we found that *P. acnes*-infected prostatic gland shows local epithelial expression of transcription factors (NF- $\kappa$ B, and STAT3) which can activate oncogenes in such *P. acnes*-infected prostatic epithelial cells. These results may explain an aspect of inflammation-associated carcinogenesis of the prostate caused by *P. acnes*-associated chronic prostatitis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1700000	0	1700000
2011年度	1200000	360000	1560000
年度			
年度			
年度			
総計	2900000	360000	3260000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：前立腺癌、前立腺肥大、*Propionibacterium acnes*、細胞内感染、NF- $\kappa$ B、STAT3、AID、発癌

## 1. 研究開始当初の背景

前立腺癌組織から *Propionibacterium acnes* が高頻度に培養されることから、本菌による慢性前立腺炎に起因した発癌機構の存在が疑われるようになった。

## 2. 研究の目的

ピロリ菌による慢性胃炎と胃癌発症が遺伝子変異誘導酵素 AID の異所性発現に関連付けられる可能性が示唆されたことを受け、前立腺癌においても同様の機序を考え、*P. acnes* の細胞内感染による慢性炎症と発癌との関連性を検証した。

### 3. 研究の方法

*P. acnes* 感染細胞および前立腺癌の凍結材料の AID mRNA 定量を real-time PCR により測定した。また、前立腺癌組織において AID 発現の局在を確認するために、パラフィン包埋切片でも使用可能なモノクローナル抗体の作製を試みた。

また、前立腺癌(PCa)、前立腺肥大症(BPH)、泌尿器悪性腫瘍にて合併切除された腫瘍病変のない前立腺組織(NC)を使用し、発癌に関する転写因子 NF- $\kappa$ B および STAT3 の活性状態と *P. acnes* の局在および感染量を、免疫二重染色および real-time PCR によって検討した。*P. acnes* に対する免疫染色には、本研究室で作製した本菌特異的モノクローナル抗体(PAC3)を使用した。

### 4. 研究成果

感染細胞、前立腺癌組織ともに AID mRNA 発現量は低値であり、AID の関与は否定的であった。

免疫染色、real-time PCR の結果では、前立腺癌、非腫瘍組織における *P. acnes* 感染量に有意な差は認められなかった。しかしながら、免疫二重染色像を腺管単位で解析すると *P. acnes* の局在と NF- $\kappa$ B および STAT3 の活性化に高い相関を認めた(図 1,2,3 参照)。

前立腺癌組織と非腫瘍組織との間に感染量の差はなかったものの、癌の好発部位と本菌の局在が一致しているため、本菌の感染と癌化には何らかの関与があるものとする。

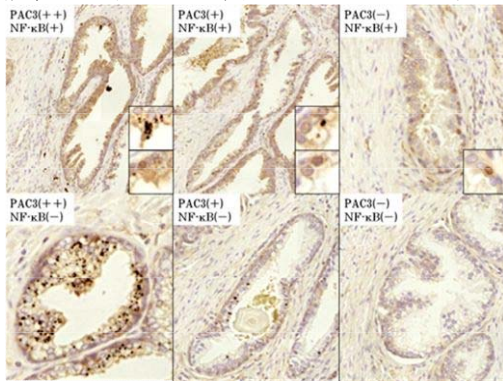


図 1. *P. acnes* と NF- $\kappa$ B の二重染色像

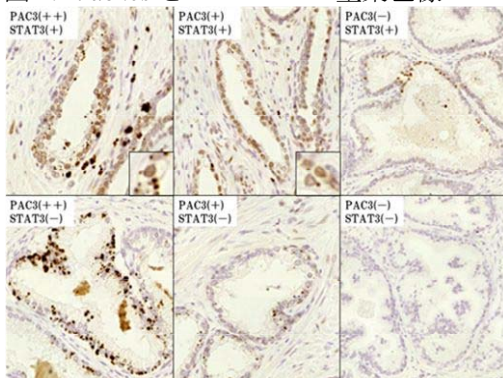


図 2. *P. acnes* と STAT3 の二重染色像

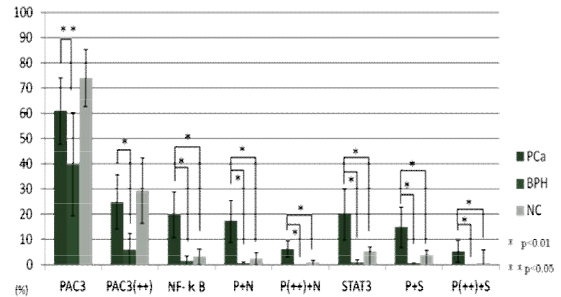


図 3. *P. acnes*, NF- $\kappa$ B, STAT3 の陽性腺管率

### 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 14 件)

- Izumikawa K, Motoi N, Takaya H, Miyamoto A, Eishi Y, Yoshimura K, Kishi K. A case of concurrent sarcoidosis, aortitis syndrome and Crohn's disease. Intern Med 査読有. 50(23):2915-7, 2011
- Nemoto Y, Kanai T, Shinohara T, Ito T, Nakamura T, Okamoto R, Tsuchiya K, Lipp M, Eishi Y, Watanabe M. Luminal CD4<sup>+</sup> T cells penetrate gut epithelial monolayers and egress from lamina propria to blood circulation. Gastroenterology 査読有. 141(6): 2130-9. e11, 2011
- Tanabe T, Yamaguchi N, Matsuda K, Yamazaki K, Takahashi S, Tojo A, Onizuka M, Eishi Y, Akiyama H, Ishikawa J, Mori T, Hara M, Koike K, Kawa K, Kawase T, Morishima Y, Amano H, Kobayashi-Miura M, Kakamu T, Nakamura Y, Asano S, Fujita Y. Association analysis of the NOD2 gene with susceptibility to graft-versus-host disease in a Japanese population. Int J Hematol. 査読有. 93(6):771-8, 2011
- Munari F, Lonardi S, Cassatella MA, Doglioni C, Cangi MG, Amedei A, Facchetti F, Eishi Y, Rugge M, Fassan M, de Bernard M, D'Elis MM, Vermi W. Tumor-associated macrophages as major source of APRIL in gastric MALT lymphoma. Blood 査読有. 16:117(24):6612-6, 2011
- Takamura A, Komatsu M, Hara T, Sakamoto A, Kishi C, Waguri S, Eishi Y, Hino O, Tanaka K, Mizushima N. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. Genes Dev 査読有. 15:25(8):795-800, 2011

6. Hirooka S, Akashi T, Ando N, Suzuki Y, Ishida N, Kurata M, Takizawa T, Kayamori K, Sakamoto K, Fujiwara N, Kojima M, Eishi Y. Localization of the invadopodia-related proteins actinin-1 and cortactin to matrix-contact-side cytoplasm of cancer cells in surgically resected lung adenocarcinomas. *Pathobiology* 査読有. 78(1):10-23,2011
  7. Namiki T, Tanemura A, Valencia JC, Coelho SG, Passeron T, Kawaguchi M, Vieira WD, Ishikawa M, Nishijima W, Izumo T, Kaneko Y, Katayama I, Yamaguchi Y, Yin L, Polley EC, Liu H, Kawakami Y, Eishi Y, Takahashi E, Yokozeki H, Hearing VJ. AMP kinase-related kinase NUA2 affects tumor growth, migration, and clinical outcome of human melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 査読有. 19;108(16):6597-602,2011
  8. Mimata A, Fukamachi H, Eishi Y, Yuasa Y. Loss of E-cadherin in mouse gastric epithelial cells induces signet ring-like cells, a possible precursor lesion of diffuse gastric cancer. *Cancer Sci*. 査読有. 102(5):942-50. doi: 10.1111/j.1349-7006,2011
  9. Iwasaki M, Tsuchiya K, Okamoto R, Zheng X, Kano Y, Okamoto E, Okada E, Araki A, Suzuki S, Sakamoto N, Kitagaki K, Akashi T, Eishi Y, Nakamura T, Watanabe M. Longitudinal cell formation in the entire human small intestine is correlated with the localization of Hath1 and Klf4. *J Gastroenterol*. 査読有. 46(2):191-202,2011
  10. 池田聡, 内田佳介, 鈴木恵子, 江石義信. 酵素処理を用いない FISH 法プロトコルの簡素化および FISH+蛍光免疫二重検出. *病理と臨床*. 査読有. 29(11):1275-8,2011
  11. 日比美智子, 中尾彰宏, 住田敦, 小川知美, 岩田知子, 今藤綾乃, 近藤規之, 森岡正貴, 井田徳彦, 森正一, 横山俊彦, 祖開暁彦, 江石義信. *Propionibacterium acnes* 抗体(PAB 抗体)免疫染色にて陽性を呈した壊死性サルコイド肉芽腫症の一手術例. *日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌*. 査読有. 31(1):33-40,2011
  12. 山田兼史, 福田精二, 木村有, 采田志麻, 一二三倫郎, 江石義信, 林亨治, 横溝博, 平田稔彦. 悪性疾患との鑑別が困難であった脾サルコイドーシスの 1 例. *臨牀と研究*. 査読有. 88(7):887-92,2011
  13. 福田将義, 鈴木伸治, 東正新, 長沼誠, 長堀正和, 土屋輝一郎, 坂本直哉, 渡辺守, 岡田英理子, 荒木昭博, 大岡真也, 小林宏敏, 杉原健一, 伊藤栄作, 江石義信. カプセル内視鏡では診断できず、ダブルバルーン小腸内視鏡で診断しえた空腸 GIST の 1 例. *Progress of Digestive Endoscopy*. 査読有. 78(2):124-5,2011
  14. 小川康介, 野口典男, 三浦智也, 小倉俊郎, 光法雄介, 松村聡, 伴大輔, 入江工, 工藤篤, 中村典明, 田中真二, 有井滋樹, 市村香代子, 江石義信. 【EOB にかかわる諸問題】 Gd-EOB MRI 肝細胞相で内部に異なる信号強度の結節を認めた肝細胞癌の 1 例. *Liver Cancer*. 査読有. 17(1):15-22,2011
- [学会発表] (計 16 件)
1. 古澤春彦, 鈴木好美, 宮崎泰成, 稲瀬直彦, 江石義信. アクネ菌および結核菌の生菌刺激によるサ症患者の Th1/Th17 反応. 第 31 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会
  2. 三浦智也, 伴大輔, 工藤篤, 小倉俊郎, 光法雄介, 松村聡, 入江工, 野口典男, 中村典明, 田中真二, 猪狩亨, 江石義信, 有井滋樹. 術前化学療法および再発後化学療法が奏功した膵癌の 1 切除例. 第 23 回日本肝胆膵外科学会・学術集会
  3. 池田聡, 内田佳介, 江石義信, 鈴木恵子. パラフィン切片を用いた蛍光 in situ hybridization+蛍光免疫染色二重検出法の開発. 第 21 回日本サイトメトリー学会学術集会
  4. RajakarunaG Amodini, 内田佳介, 梅田誠, 古川あすか, 和泉雄一, 江石義信. 新規に開発したモノクローナル抗体を用いた病的歯肉組織中の歯周病原細菌の検出と局在. 第 54 回日本歯周病学会
  5. 斐有安, 熊坂利夫, 武村民子, 仲地真一郎, 与那覇朝樹, 猪熊茂子, 江石義信. 皮膚筋炎と診断され、広範な腸管壊死により死亡した一剖検例. 第 100 回日本病理学会総会
  6. 天野与稔, 内田佳介, 峰岸佳菜, 森田有香, 小林大輔, 山田哲生, 江石義信, BoardPhilip G.  $\gamma$ -グルタミルアミンシクロトランスフェラーゼ(GGACT)の体内諸臓器及び癌における発現の検討. 第 100 回日本病理学会総会
  7. Lokman Nilufar, 鈴木好美, 関根正喜, 内田佳介, 古川あすか, 峰岸佳菜, 萬巴里子, 内間久隆, 原諭吉, 江石義信. Gastrointestinal stromal tumor(GIST)の遺伝子変異解析. 第 100 回日本病理学会総会
  8. 岡本直子, 河内洋, 吉田達也, 北垣慶介, 関根正喜, 小嶋一幸, 河野辰幸, 杉原健

- 一、滝澤登一郎, 江石義信. "横這型胃癌"の臨床病理学的特徴(第二報) 浸潤癌を含めて. 第100回日本病理学会総会
9. 池田聡, 内田佳介, 江石義信, 鈴木恵子. 酵素処理を用いない FISH 法プロトコルの簡素化および FISH+蛍光免疫二重検出. 第100回日本病理学会総会
  10. 廣岡信一, 明石巧, 鈴木好美, 安藤登, 江石義信. 肺腺癌における浸潤突起構成分子の細胞内局在を制御する因子の検討. 第100回日本病理学会総会
  11. 河内洋, 高島正樹, 北垣慶介, 中嶋裕, 関根正喜, 河野辰幸, 江石義信. 食道扁平上皮癌におけるサイトケラチン4および13の発現異常. 第100回日本病理学会総会
  12. 北垣慶介, 河内洋, 関根正喜, 天野与稔, 内田佳介, 古川あすか, 鈴木好美, 山田哲夫, 河野辰幸, BoardPhilip, 江石義信.  $\gamma$ -glutamylcyclotransferase の食道扁平上皮癌における発現増強の意義. 第100回日本病理学会総会
  13. 飯田忠恒, 内田佳介, 古川あすか, 根本真理子, 中嶋裕, 江石義信. 前立腺癌における *Propionibacterium acnes* 感染との関連の解析. 第100回日本病理学会総会
  14. 根本真理子, 内田佳介, 古川あすか, 鈴木好美, 武村民子, 江石義信. サルコイドーシス病変部における *Propionibacterium acnes* の検出と局在の検討. 第100回日本病理学会総会
  15. 江石義信, 安藤登, 竹本暁, 根本真理子. プリオン病の安全な剖検・病理検査 プリオン病剖検の経験. 第100回日本病理学会総会
  16. 岡本直子, 河内洋, 吉田達也, 北垣慶介, 小嶋一幸, 河野辰幸, 杉原健一, 滝澤登一郎, 江石義信. "横這型胃癌"の臨床病理学的特徴(第二報) 浸潤癌を含めて. 第83回日本胃癌学会総会

[図書] (計7件)

1. 江石義信. 心臓サルコイドーシスの疾病発生機構. 呼吸と循環. 査読有. 5(12):1217-25,2011
2. 江石義信. サルコイドーシスの病因論 感染症との関連 P.acnes について. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌. 査読有. 31(1):81-3,2011
3. 江石義信. 肉芽腫性疾患-その横断的理解 - (Part2) 非感染性肉芽腫(comment 02) サルコイドーシスの病因論と病因的診断. Visual Dermatology. 査読有. 10(10):1078-9,2011
4. 三浦圭子, 飯田忠恒, 江石義信. 肉芽腫性疾患-その横断的理解- (Part2)非感染

性肉芽腫(case 13) サルコイドーシス. Visual Dermatology. 査読有. 10(10):1072-7,2011

5. 江石義信. 【心臓サルコイドーシス】 サルコイドーシスの疾病発生機構. 心臓. 査読有. 43(9):1168-72,2011
6. 江石義信. 【炎症・免疫からみた心血管病】 心臓サルコイドーシスの新しい病因論. 循環器内科. 査読有. 69(6):538-46,2011
7. 江石義信. 【循環器病理】 心筋疾患 心臓サルコイドーシス. 病理と臨床. 査読有. 29(2):132-6,2011

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

江石 義信 (EISHI YOSHINOBU)  
東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授  
研究者番号: 70151959

(2) 研究分担者

熊谷 二郎 (KUMAGAI JIRO)  
東京医科歯科大学・大学院保険衛生学研究科・准教授  
研究者番号: 80280973

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: