

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 4 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22790365

研究課題名（和文） 漿膜浸潤部における癌と微小環境の変化

研究課題名（英文） Alteration of cancer and microenvironment in serosal invasion area.

研究代表者 小嶋 基寛 (KOJIMA MOTOHIRO)

独立行政法人国立がん研究センター・臨床開発センター・室長

研究者番号：30338470

研究成果の概要（和文）：大腸癌において漿膜弾性板を越える腫瘍の浸潤が強い予後因子であり腫瘍深達度の診断に影響を与えることを報告し、線維化及び腫瘍細胞の budding が腫瘍の漿膜弾性板浸潤部における形態的特徴であることを同定した。さらに、ヒト S 状結腸から漿膜由来、粘膜下層由来線維芽細胞の培養系を確立し、漿膜由来線維芽細胞と腫瘍細胞を免疫不全マウスに共移植する実験結果から漿膜浸潤部の微小環境が能動的に腫瘍の増殖や転移を促進していることを証明した。

研究成果の概要（英文）：We showed that tumor invasion beyond the peritoneal elastic lamina (elastic laminal invasion: ELI) is strong prognostic factor which influence on the stratification pT factor in TNM classification. We found that fibrosis and tumor budding are histological features of ELI. To know biological feature of the fibroblast in serosal area, we established primary culture of fibroblast from serosal and submucosal area of human sigmoid colon. From the result of co-injection of fibroblast and colon cancer cells, we demonstrate that fibroblast from serosal area actively promote cancer growth and metastasis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：人体病理学

キーワード：病理学・癌

1. 研究開始当初の背景

漿膜への腫瘍の浸潤は、肺癌、膵臓癌、胃癌、大腸癌などで予後不良因子であると報告されているが、その定義はあいまいで、判定者間の違いが報告されていた。

2. 研究の目的

1. 漿膜浸潤部における腫瘍の生物像を病理学的に把握し、弾性染色を用いた漿膜浸潤評価法の臨床病理学的有用性を確立すること
2. ヒト癌組織の漿膜浸潤部で変化し転移と相関する分子の検索、抽出すること
3. ヒト癌細胞とヒト漿膜由来線維芽細胞共

移植モデルを用い、癌の漿膜浸潤と転移の関連を生物学的に解明することであり
 以上から、臨床病理学的、分子生物学的エビデンスに基づく診断法を作成することである。

3. 研究の方法

A. 進行大腸直腸癌 570 症例において弾性染色を施行し、弾性染色を行った。漿膜弾性板を越える腫瘍の浸潤 (Elastic laminal invasion: ELI)を漿膜浸潤と定義し、その評価法の有用性を検討する。

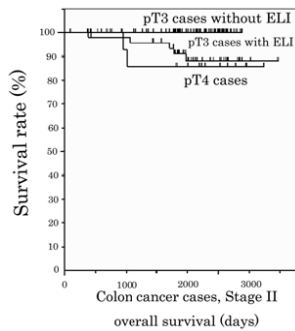
B. 漿膜浸潤部と非浸潤部から採取した tissue microarray を作製し比較検討することで、免疫組織学的に漿膜浸潤部において生じる現象を検討する。

C. ヒト組織から粘膜下層(SM-fibroblast)及び漿膜由来線維芽細胞(SS-fibroblast)の初代培養を行い、癌細胞とマウスに共移植することにより増殖や転移の変化を検討し、漿膜浸潤部における腫瘍と線維芽細胞の相互作用が腫瘍の進展、転移に関わるかを検討すること。

4. 研究成果

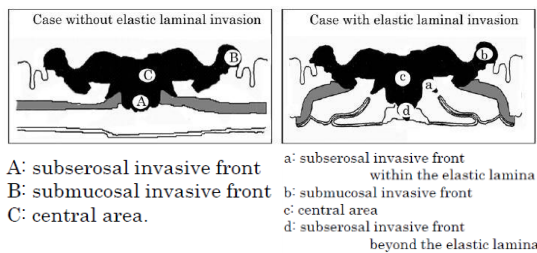
A. 大腸癌において ELI を有する症例は有意に予後が悪く (P<0.01)、Stage II 症例の検討において現行 WHO 分類の pT4 症例と同等の予後であった。

図-1 : Stage II 大腸がんにおける ELI と予後



B. 漿膜浸潤部の組織像を把握する目的で腫瘍内の場所を図-2 のように定義して その場所から腫瘍を採取する tissue microarray を 277 症例の大腸癌において作製した。

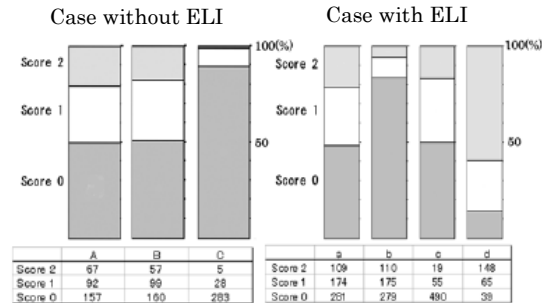
図-2 : 腫瘍内における場所の定義



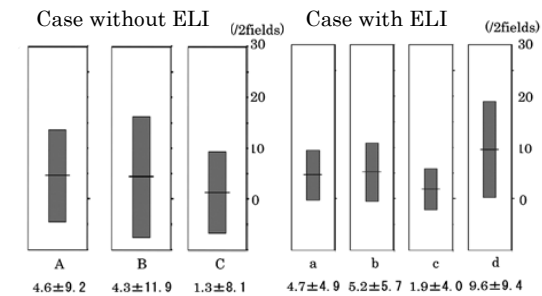
その結果 ELI 陽性症例における漿膜弾性板を越える領域 d において線維化、腫瘍細胞の budding、組織内の CD204 陽性マクロファージが多いことが判明した(図-3)。

図-3 :

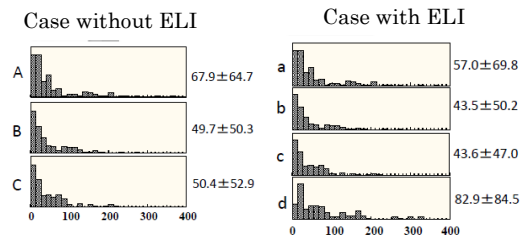
(a) 強拡大 2 視野あたりの 線維化 Score



(b) 強拡大 2 視野あたりの budding 数



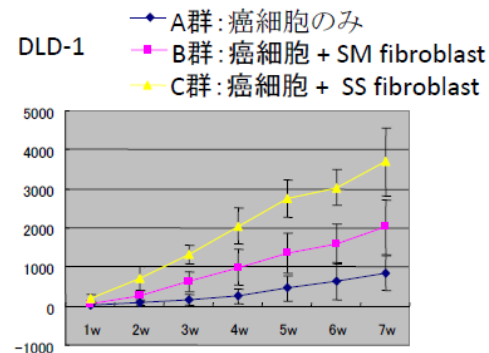
(c) 1 core あたりの CD204 陽性細胞数



C. SS-fibroblast は癌と共移植した際に SM-fibroblast と癌を共移植する場合と比較して有意に腫瘍の増殖が早く、転移も多く認められた。

図-4 :

(a) 癌細胞と SS-fibroblast の共移植は腫瘍の発育を促進する。



(b) 癌細胞と SS-fibroblast の共移植は腫瘍のリンパ節転移を亢進させる。

	Liver meta.	Lung meta.	Lymph node meta.
Caco-2+SS fibro (10w)	0/8	0/8	0/8
Caco-2+SM fibro	0/8	0/8	0/8
DLD-1+SS fibro (8w)	0/8	0/8	4/8
DLD-1+SM fibro	0/8	0/8	2/8

上記結果をまとめると

1. 漿膜弾性板を越える腫瘍の浸潤は診断に有用な予後因子である。
2. その組織学的特徴として、線維化、CD204 陽性マクロファージの浸潤、腫瘍の budding があげられる。
3. 漿膜由来線維芽細胞が腫瘍の発育、転移を促進する。

であり、漿膜の近傍に腫瘍が浸潤した際に生じる、漿膜線維芽細胞と癌細胞の相互作用が能動的に腫瘍の発育、転移を促進していることが示された。

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 4 件)

- ① Kojima M, Ishii G, Ochiai A: Peritoneal elastic laminal invasion in colorectal cancer: The answer to a controversial area of pathology? Response. 査読有、Am J Surg Pathol:35(3),168-169,2011. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31820ac864
- ② Kojima M, Nakajima K, Ishii G, et al. Peritoneal elastic laminal invasion of colorectal cancer. The diagnostic utility and clinicopathological relationship. 査読有、Am J Surg Pathol:34(9),1351-1360,2011. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181ecfe98
- ③ Yamaguchi Y, Ishii G, Kojima M, et al. Histologic features of the tumor budding in adenocarcinoma of the lung tumor. Budding as an index to predict the potential aggressiveness. 査読有、J Thorac Oncol:5(9),1361-1368,2010. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181eaf2f3
- ④ Ishii G, Hashimoto H, Asada K, Ito T, Hoshino A, Fujii S, Kojima M, et al. Fibroblasts associated with cancer cells keep enhanced migration activity after separation from cancer cells: a novel character of tumor educated

fibroblasts. 査読有、Int J Oncol: 37(2), 317-325,2010.

DOI:10.3892/ijo_00000680

[学会発表] (計 7 件)

- ① 佐藤雄、小嶋基寛、大柄貴寛 他: 直腸・肛門管癌の先進部における低分化胞巢の臨床的特徴: 日本大腸肛門病学会雑誌 65(3)p179, 第 66 回日本大腸肛門病学会学術集会 11/25、ホテルニューオオタニ、東京、2011.
- ② 落合淳志、小嶋基寛: 消化器がん 大腸癌の浸潤・転移に関わるがん微小環境 (Microenvironment affecting invasion and metastasis of colon cancer): 日本癌学会総会記事 70 回 p66, 第 70 回日本癌学会総会名古屋国際会議場 10/3, 2011.
- ③ 横田満、小嶋基寛 他: 結腸癌漿膜弾性板浸潤の判定が Stage に及ぼす影響: 日本癌治療学会誌 46(2)p476, 第 49 回日本癌治療学会学術集会、名古屋国際会議場, 2011.
- ④ 神山篤史、小嶋基寛 他: Stage II 大腸がんにおける漿膜弾性板浸潤の診断的有用性の検討: 日本癌治療学会誌 46(2)p476, 第 49 回日本癌治療学会学術集会、名古屋国際会議場、2011.
- ⑤ 小嶋基寛、石井源一郎、落合淳志: 漿膜浸潤部の微小環境は大腸がんの増殖、転移を能動的に促進する: 日本病理学会会誌 100(1)p314, 第 100 回、日本病理学会、2011:4 月 28 日、パシフィコ横浜
- ⑥ Kojima M, Nakajima K, Ishii G, et al. Peritoneal elastic laminal invasion of colorectal cancer: The diagnostic utility and clinicopathological relationship. Modern Pathol 24suppl(1)p156A, 100th annual meeting, 27. Feb, San Antonio, TX, 2011.
- ⑦ 小嶋基寛、石井源一郎、落合淳志: 大腸直腸がんにおける漿膜弾性板浸潤に伴う形態変化と診断的有用性: 日本病理学会会誌 99(1)p202, 第 101 回日本病理学会、2010:4 月 27 日、新宿京王プラザ。

[図書] (計 2 件)

- ① 小嶋基寛、落合淳志: 薬物や放射線療法後の病理組織判定のポイント: 腫瘍病理鑑別診断アトラス 大腸癌 文光堂 p225-233.
- ② 小嶋基寛、落合淳志: 大腸癌の浸潤・転移に関する分子(遺伝子異常, 発現異常): 大腸癌 最近の研究動向 日本臨床 69 巻増刊号 3 日本臨床社 149-152,2011.

[その他]

ホームページ等

<http://www.ncc.go.jp/jp/ncce/rcio/clip/mokojima.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小嶋 基寛 (Kojima Motohiro)
国立がん研究センター東病院・臨床開発センター・臨床腫瘍病理部・室長
研究者番号：30338470

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：