

## 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25年5月23日現在

機関番号：17701  
 研究種目：若手研究(B)  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22791256  
 研究課題名(和文) 消化器癌の癌免疫機構における免疫補助刺激分子の臨床的意義と新たな臨床応用への展開  
 研究課題名(英文) The Clinical Significance and New Development of Coregulatory Molecules in The Immune Surveillance system of Gastrointestinal Cancers  
 研究代表者  
 有上 貴明(ARIGAMI TAKAAKI)  
 鹿児島大学・医学部歯学部附属病院・医員  
 研究者番号：40527058

### 研究成果の概要（和文）：

本研究では、腫瘍免疫において重要な役割を担う B7-H3 および B7-H4 に着目した。胃癌患者の末梢血液における発現は、健常者に比較し、高値であった。さらに進行度とも関連し、高発現群の予後は低発現群と比較して予後不良であった。一方、原発巣における発現解析では、腫瘍浸潤 T リンパ球数と逆相関の関係が認められた。胃癌におけるこれらの発現解析は、血中遊離癌細胞を標的とした分子学的診断法や新たな免疫療法のバイオマーカーとなることが示唆された。

### 研究成果の概要（英文）：

We demonstrated that B7-H3 and B7-H4 were expressed in circulating and primary gastric tumor cells. These expressions were related to tumor aggressiveness, including prognosis, in patients with gastric cancer. The evaluation of these expressions could be useful as a tool for predicting tumor aggressiveness. Further understanding of B7-H3/B7-H4 immunological role might allow the development of a new targeted immunotherapy that inhibits these signaling pathways in patients with gastric cancer.

### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：癌免疫機構、T細胞性免疫応答、免疫補助刺激分子、B7 ligand family

#### 1. 研究開始当初の背景

近年 B7 ligand family は、腫瘍免疫において免疫学的監視機構をすり抜ける癌独自のエスケープ機構に関与している重要な免疫

補助刺激分子とされている。

## 2. 研究の目的

B7 ligand family の一つである B7-H3 および B7-H4 に着目し、これらの発現の臨床的意義や T 細胞性免疫応答に対する機能的役割を解析し、胃癌に対する新たなバイオマーカーとしての診断や個別化治療への臨床応用の可能性について検討した。

## 3. 研究の方法

当科にて手術を行った切除胃癌 94 例の術前末梢血液を対象とした。コントロールとして胃癌細胞株 (n=4) および健常者の末梢血液検体 (n=21) を用いた。さらに B7-H4 の機能的役割を解析するにあたっては切除胃癌 120 例の原発巣を対象とした。胃癌細胞株および臨床検体の末梢血液における B7-H3 および B7-H4 mRNA の発現を RT-PCR 法により評価した。次に臨床検体の原発巣における B7-H4 蛋白の発現を免疫染色にて評価後、CD3 抗体を用いて腫瘍浸潤 T リンパ球を同様に免疫染色にて解析した。

## 4. 研究成果

胃癌患者の末梢血液における B7-H3 および B7-H4 mRNA 発現は健常者に比較し、明らかに高値であり (P<0.001)、従来の腫瘍マーカー CEA や CA19-9 に比較して感度・特異度ともに良好であった。臨床病理学的因子との関係では、これらの発現は有意に進行度と関連していた (P<0.05)。さらに高発現群の予後は低発現群に比較して明らかに予後不良であった (P<0.05)。一方、原発巣における B7-H4 発現解析では 120 例中、31 例 (25.8%) に高発現が認められ、B7-H4 発現と腫瘍浸潤 T リンパ球数には逆相関の関係が認められた (P<0.001)。今回の研究で胃癌における B7-H3 および B7-H4 発現の検索は、血中遊離癌細胞に対する分子学的診断法となる可能性があり、さらには新たな免疫療法のバイオマーカーとなることが示唆された。

## 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 7 件)

1. Arigami T, Uenosono Y, Hirata M, Hagihara T, Yanagita S, Ishigami S, Natsugoe S: Expression of B7-H4 in blood of patients with gastric cancer predicts tumor progression and prognosis. J Surg Oncol;102:748-52, 2010. (査読有)

2. Arigami T, Uenosono Y, Hirata M, Yanagita S, Ishigami S, Natsugoe S: B7-H3 expression in gastric cancer: A novel molecular blood marker for detecting circulating tumor cells. Cancer Sci;102:1019-1024, 2011. (査読有)
3. Arigami T, Uenosono Y, Ishigami S, Hagihara T, Haraguchi N, Natsugoe S: Clinical significance of the b7-h4 coregulatory molecule as a novel prognostic marker in gastric cancer. World J Surg;35:2051-2057, 2011. (査読有)
4. Arigami T, Uenosono Y, Ishigami S, Hagihara T, Haraguchi N, Matsushita D, Yanagita S, Nakajo A, Okumura H, Hokita S, Natsugoe S: Expression of Stanniocalcin 1 as a Potential Biomarker of Gastric Cancer. Oncology;83:158-164, 2012. 査読有
5. 有上貴明, 上之園芳一, 柳田茂寛, 萩原貴彦, 原口尚士, 松下大輔, 有馬豪男, 平田宗嗣, 中条哲浩, 石神純也, 夏越祥次: 胃癌におけるリンパ行性微小転移の臨床的意義と新たな臨床応用への展開, リンパ学 35(1): 38-42, 2012. 査読有
6. 有上貴明, 上之園芳一, 柳田茂寛, 萩原貴彦, 原口尚士, 松下大輔, 有馬豪男, 平田宗嗣, 石神純也, 夏越祥次: 胃癌センチネルリンパ節生検における術中リンパ節微小転移診断, 日本外科系連合学会誌 37(4): 737-741, 2012. 査読有
7. Arigami T, Uenosono Y, Yanagita S, Nakajo A, Ishigami S, Okumura H, Kijima Y, Ueno S, Natsugoe S: Clinical Significance of Lymph Node Micrometastasis in Gastric Cancer. Ann Surg Oncol;20:515-521, 2013. 査読有

[学会発表] (計 30 件)

1. 有上貴明, 上之園芳一, 石神純也, 柳田茂寛, 萩原貴彦, 原口尚士, 松下大輔, 平原徹志, 夏越祥次: 胃癌における新規バイオマーカーB7-H3 および B7-H4 発現の臨床的意義と個別化治療への展開, 第 85 回日本胃癌学会総会, 大阪府, 2 月 28 日, 2013.
2. 有上貴明, 上之園芳一, 石神純也, 萩原貴彦, 原口尚士, 松下大輔, 柳田茂寛, 夏越祥次: 胃癌における新規バイオマーカーB7-H4 発現の臨床的意義と新たな免疫療法への展開, 第 44 回胃病態機能研究会 (Young World Symposium), 熊本市, 8 月 4 日, 2012.
3. 有上貴明, 上之園芳一, 石神純也, 萩原貴彦, 原口尚士, 松下大輔, 柳田茂寛,

- 夏越祥次: Clinical Significance of Stanniocalcin 1 as a Potential Biomarker of Gastric Cancer, 第 21 回 日本がん転移学会学術集会・総会, 広島市, 7 月 12 日, 2012.
4. Takaaki Arigami, Yoshikazu Uenosono, Sumiya Ishigami, Takahiko Hagihara, Naoto Haraguchi, Daisuke Matsushita, Shoji Natsugoe: Clinical Significance of the B7-H4 Coregulatory Molecule as a Novel Prognostic Marker in Gastric Cancer, 10 th International Conference of The Asian Clinical Oncology Society (ACOS), Seoul, Korea, June 15, 2012.
  5. 有上貴明, 上之園芳一, 石神純也, 萩原貴彦, 原口尚士, 松下大輔, 奥村浩, 内門泰斗, 喜多芳昭, 夏越祥次: 胃癌における新規バイオマーカーB7-H4 発現の臨床的意義と個別化治療への展開, 第 112 回日本外科学会定期学術集会, 千葉市, 4 月 13 日, 2012.
  6. 有上貴明, 上之園芳一, 萩原貴彦, 原口尚士, 石神純也, 夏越祥次: 胃癌における B7-H4 発現の血中遊離癌細胞検出マーカーとしての有用性と臨床的意義について, 第 9 回日本消化器外科学会大会 (JDDW 2011), 福岡市, 10 月 22 日, 2011.
  7. Takaaki Arigami, Yoshikazu Uenosono, Sumiya Ishigami, Takahiko Hagihara, Naoto Haraguchi, Shoji Natsugoe: Expression of stanniocalcin-2 in blood of patients with gastric cancer predicts tumor progression and prognosis, 8<sup>th</sup> International Symposium on Minimal Residual Cancer, Osaka, Japan, September 22, 2011.
  8. Takaaki Arigami, Yoshikazu Uenosono, Sumiya Ishigami, Shoji Natsugoe: B7-H3 Expression in Gastric Cancer: A Novel Molecular Blood Marker for Detecting Circulating Tumor Cells, The International Surgical Week (ISW) 2011, Yokohama, Japan, August 30, 2011.
  9. 有上貴明, 上之園芳一, 萩原貴彦, 原口尚士, 石神純也, 夏越祥次: 胃癌における新規バイオマーカーを用いた腹水中腫瘍細胞検出の試みと臨床応用, 第 66 回日本消化器外科学会学術集会, 名古屋市, 7 月 15 日, 2011.
  10. 有上貴明, 上之園芳一, 柳田茂寛, 萩原貴彦, 原口尚士, 平田宗嗣, 有馬豪男, 石神純也, 夏越祥次: 胃癌センチネルリンパ節生検における微小転移診断とその臨床的意義, 第 36 回日本外科系連合学会学術集会 (パネルディスカッション), 東京都, 6 月 17 日, 2011.
  11. 有上貴明, 上之園芳一, 柳田茂寛, 萩原貴彦, 原口尚士, 石神純也, 夏越祥次: 胃癌におけるリンパ行性微小転移の臨床的意義, 第 35 回日本リンパ学会総会 (シンポジウム), 東京都, 6 月 4 日, 2011.
  12. 有上貴明, 上之園芳一, 石神純也, 萩原貴彦, 原口尚士, 松本正隆, 北薊正樹, 内門泰斗, 喜多芳昭, 夏越祥次: 胃癌における新規予後マーカーとしての B7-H4 発現の臨床的意義, 第 111 回日本外科学会定期学術集会 (誌上開催), 東京都, 5 月 26 日, 2011.
  13. Arigami T, Uenosono Y, Ishigami S, Natsugoe S: B7-H3 Expression in Gastric Cancer: A Novel Molecular Blood Marker for Detecting Circulating Tumor Cells, 第 69 回日本癌学会学術集会, 大阪府, 9 月 24 日, 2010.
  14. Arigami T, Uenosono Y, Hirata M, Hagiwara T, Yanagita S, Ishigami S, Natsugoe S: Expression of B7-H4 in blood of patients with gastric cancer predicts tumor progression and prognosis, 9 th International Conference of The Asian Clinical Oncology Society (ACOS), Gifu, Japan, August 25 2010.
  15. 有上貴明, 上之園芳一, 平田宗嗣, 萩原貴彦, 石神純也, 夏越祥次: 胃癌における新規バイオマーカーを用いた末梢循環腫瘍細胞検出の試み, 第 65 回日本消化器外科学会総会, 下関市, 7 月 16 日, 2010.
  16. 有上貴明, 上之園芳一, 平田宗嗣, 萩原貴彦, 柳田茂寛, 石神純也, 夏越祥次: 胃癌における B7-H3 発現の血中遊離癌細胞検出マーカーとしての有用性と臨床的意義, 第 110 回日本外科学会定期学術集会, 名古屋市, 4 月 10 日, 2010.
  17. 有上貴明, 上之園芳一, 平田宗嗣, 萩原貴彦, 柳田茂寛, 石神純也, 夏越祥次: 胃癌における B7-H4 発現の臨床的意義について, 第 82 回日本胃癌学会総会, 新潟市, 3 月 4 日, 2010.
- [図書] (計 6 件)
1. 有上貴明, 上之園芳一, 石神純也, 夏越祥次: 胃癌治療ガイドライン (最新の診療ガイドラインの実地診療応用への手引き), 外科治療 Vol.104, No. 5:439-445.
  2. Takaaki Arigami, Yoshikazu Uenosono, Shigehiro Yanagita, Akihiro Nakajo, Sumiya Ishigami, Shoji Natsugoe: Molecular Properties of Lymph Node Micrometastasis as an Important Therapeutic Target in Gastric Cancer,

Recent Advances and Research Updates  
Vol. 12, No. 2:227-243.

3. 有上貴明, 上之園芳一, 柳田茂寛, 有馬豪男, 平田宗嗣, 萩原貴彦, 原口尚士, 船迫和, 松本正隆, 喜島祐子, 石神純也, 夏越祥次: 転移巣別 リンパ節微小転移の診断 (特集 進歩する癌転移診断 外科臨床はどう変わるのか), 臨床外科 Vol. 66, No. 10:1290-1296.

[その他]

ホームページ等

<http://www.rdc.kagoshima-u.ac.jp/rdc/search/upload/natugoe-Med.pdf>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

有上 貴明 (ARIGAMI TAKAAKI)

鹿児島大学・医学部歯学部附属病院・医員  
研究者番号：40527058

### (2) 研究分担者

夏越 祥次 (NATSUGOE SHOJI)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・教授  
研究者番号：70237577

石神 純也 (ISHIGAMI SUMIYA)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・講師  
研究者番号：90325803

上之園 芳一 (UENOSONO YOSHIKAZU)

鹿児島大学・医歯学総合研究科・  
特任准教授  
研究者番号：60398279