

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15995

研究課題名（和文）マイクロRNA発現異常による胃発癌機構の解明

研究課題名（英文）The mechanism of gastric carcinogenesis by abnormal microRNA expression

研究代表者

加藤 穰 (Kato, Minoru)

大阪大学・大学院医学系研究科・特任助教

研究者番号：80939249

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：多発胃癌の発生予測因子として背景胃粘膜のマイクロRNA発現異常に注目し、そのバイオマーカーとしての有用性を検証した。早期胃癌内視鏡治療後に異時性多発癌を複数発症した多発群の胃粘膜からの生検検体と、初発後長期に発癌しなかった単発群の胃粘膜からの生検検体で発現に差を認めたマイクロRNAはmiR-223-3pであった。miR-223-3pは多発群で発現が低い傾向であった。一方で、背景胃粘膜の萎縮の程度、PPIの内服、ヘリコバクター・ピロリの感染状況など多様な交絡因子が存在するため、現在統計学的な処理を進めており、miR-223-3pが異時性多発癌の発生予測因子となるかをさらに検証していく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後、miR-223-3pが早期胃癌内視鏡切除後の異時性多発癌（二次胃癌）の発生予測因子（バイオマーカー）として確立することができれば、早期胃癌内視鏡切除後に重点的に経過観察が必要となる患者を同定することが可能となりうる。また、そのmiR-223-3pは胃粘膜に発癌への不可逆的なスイッチが入った状態、すなわち“point of no return”を表すバイオマーカーとなる可能性もあり、ヘリコバクター・ピロリ除菌療法の適切なタイミングの同定にもつながる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to investigate the abnormal expression of microRNA in the background gastric mucosa as a risk factor for the development of multiple gastric cancers. We found that the expression of miR-223-3p was different between biopsy specimens from the gastric mucosa of multiple gastric cancer and those from the gastric mucosa of single gastric cancer. The miR-223-3p tends to have low expression in the background gastric mucosa of multiple gastric cancer than in the background gastric mucosa of a single gastric cancer. Meanwhile, there are various confounding factors such as the degree of atrophy of the background gastric mucosa, PPI medication, and the infection status of Helicobacter pylori, and we are therefore currently proceeding with statistical processing, and also planning to further verify whether miR-223-3p can be a predictive factor for the occurrence of synchronous multiple gastric cancers.

研究分野：消化管癌

キーワード：胃癌 バイオマーカー マイクロRNA ヘリコバクター・ピロリ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本人の胃癌の99%以上は胃粘膜にヘリコバクター・ピロリが感染することで惹起される慢性炎症(萎縮性胃炎)が関与している。幼少期にヘリコバクター・ピロリに感染すると、それによって惹起される萎縮性胃炎が胃全体へ徐々に進展し、中高年期に発癌をきたす。現在、本邦においてヘリコバクター・ピロリの除菌治療が広く行われていることにより、胃癌による死亡率はやや減少傾向にある。一方で、ヘリコバクター・ピロリ除菌を行った患者においても発癌率は未感染者より高率であり、そのサーベイランスは非常に重要である。健診の普及や国民意識の変化により上部消化管内視鏡検査による早期胃癌の発見は増加し、それに伴い、内視鏡的切除術が広く行われ、患者の胃の温存につながっている。内視鏡治療後の異時性多発癌の発生は近年の重要な課題の一つであり、異時性多発癌の発生の予測因子の同定が求められている。申請者は、早期胃癌に対する内視鏡治療時の萎縮の程度が、その後の異時性多発癌の発生に寄与していることを報告した。このことは、異時性多発癌の危険度を予測する要素が背景胃粘膜に存在することを表している。一方で、ヘリコバクター・ピロリによる発癌機構においてマイクロRNAが役割を果たしていることが数多く報告されている。本研究課題では、早期胃癌内視鏡治療後の異時性多発癌の発生予測因子としてマイクロRNAを同定し、その役割を検討することを目的とした。

### 2. 研究の目的

本研究課題の目的は、早期胃癌に対する内視鏡治療後の異時性多発癌が5年以上認められない単発群と5年以内に複数発生した多発群のそれぞれの患者の胃粘膜生検検体からマイクロRNAを抽出し、異時性多発癌の発生予測因子となりうるマイクロRNAを同定し、その役割を検討することとした。このようなマイクロRNAを同定できれば、早期胃癌に対する内視鏡治療後に異時性多発癌を発症しやすく重点的に経過観察が必要な患者を同定することが可能となり、実臨床においても大きな意義があると考えた。

### 3. 研究の方法

異時性多発胃癌の単発群と多発群より得られた生検検体からマイクロRNAを抽出した。すべての患者より、年齢、性別、背景胃粘膜の萎縮の程度、プロトンポンプ阻害薬の内服の有無、ヘリコバクター・ピロリの感染・除菌状況などの臨床情報を収集し、2群間で発現量に差が認められたマイクロRNAとともに、異時性多発癌の発生予測因子としての可能性を検討した。解析については、共同研究者として統計専門家が行った。

### 4. 研究成果

異時性多発胃癌の多発群は88例、単発群は89例であり、年齢中央値はそれぞれ75歳と72歳、

男性はそれぞれ 68 例と 75 例、ヘリコバクター・ピロリ除菌後がそれぞれ 48 例と 37 例、ヘリコバクター・ピロリ現感染がそれぞれ 35 例と 19 例であった。その中より臨床背景因子を合わせて異時性多発胃癌多発群と単発群から 5 例ずつ症例を抽出し、マイクロ RNA の発現を網羅的に解析・評価した。その結果、異時性多発胃癌の多発群と単発群の間で発現に差を認めたマイクロ RNA として miR-223-3p を同定した。miR-223-3p はヘリコバクター・ピロリが有する発癌蛋白である CagA によって発現が上昇し、胃発癌機構に関与することが報告されているマイクロ RNA である。一方で、肺小細胞癌ではがん抑制遺伝子のような働きを有することも報告されている。本研究では、マイクロ RNA を抽出し発現解析を行うことができた合計 162 症例において、miR-223-3p の発現量は異時性多発胃癌の多発群で単発群よりも低い傾向が認められた。背景胃粘膜の萎縮の程度、プロトンポンプ阻害薬の内服、ヘリコバクター・ピロリの感染状況など多様な交絡因子が存在するため、現在、統計学的な処理を進めており、今後、miR-223-3p が早期胃癌内視鏡治療後の異時性多発癌の発生予測因子となりうるかどうかを明らかにする予定である。今後、miR-223-3p が早期胃癌内視鏡切除後の異時性多発癌(二次胃癌)の発生予測因子(バイオマーカー)として確立されれば、早期胃癌内視鏡切除後に重点的に経過観察が必要な患者を同定することが可能となりうる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------