

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月1日現在

機関番号：12601  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2011～2012  
 課題番号：23790355  
 研究課題名（和文） 消化管分化の観点に立った胃癌の発症・進展・組織型決定の分子基盤の解明  
 研究課題名（英文） Approach on the molecular mechanism of initiation, progression, and histological typing of gastric cancer from the view of gut differentiation  
 研究代表者  
 山道 信毅（YAMAMICHI NOBUTAKE）  
 東京大学・医学部附属病院・助教  
 研究者番号：30463897

## 研究成果の概要（和文）：

胃 sig/por 癌由来細胞株で強く発現し、胃 tub1/tub2/muc 癌由来株で欠失し易い CTSE を同定した。胃癌手術症例の検討から、CTSE は胃形質、かつ、胃 sig 癌のマーカーと考えられた。内視鏡切除した腺腫/tub1/tub2 症例では、胃マーカー発現は腫瘍部：tub2>tub1>腺腫、周辺部：腺腫>tub1>tub2、腸マーカー発現は腫瘍・周辺部のいずれも腺腫>tub1>tub2 であった。一方、胃 sig 癌症例では癌・周辺部のいずれも胃マーカー発現が高く、腸マーカー発現が低かった。腺腫/tub1/tub2 では『胃形質を失い、かつ、腸への分化が不十分な背景粘膜から、分化度の低い腫瘍が発生し』易く、sig では『背景の胃形質を反映して発癌する』傾向が、示された。

## 研究成果の概要（英文）：

We found that CTSE gene tends to express in sig/por-type gastric cancer (GC) and tend to be deficient in tub1/tub2/muc-type GC cell lines. Histologic analyses of surgical specimens showed that CTSE is a marker of both gastric differentiation and sig-type GC. Analyses of endoscopically-resected gastric adenoma and tub1/tub2-type GC showed that more undifferentiated tumors with strong gastric and weak intestinal properties tend to arise from background mucosa with decreased both gastric and intestinal features. In contrast, endoscopically-resected sig-type GC tends to reflect the features of background mucosa.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

## 研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード：胃癌、胃腺腫、胃癌組織型、腸上皮化生、エピジェネティクス、消化管分化、cathepsin E (CTSE)

## 1. 研究開始当初の背景

胃癌の組織型は浸潤能や転移能に関連し、治療方針の決定や症例の予後に結びつく重要な因子である。胃癌組織型は主に6型に分けられ、分化型（tub1・tub2・pap）と未分化型（por・sig・muc）に大別される。ピロリ菌の持続感染から萎縮性胃炎～腸上皮化生を経て発癌に至るものには分化型癌が多いとされるが、こうした経路にあてはまらない症例も少なからず存在する。また、より悪

性度が高い未分化型癌に関しては、発症機序やマーカーを含め、殆ど解明されていない。胃癌の臨床・基礎において、その組織型決定のメカニズムを解明することはきわめて重要である。

## 2. 研究の目的

未分化型癌の代表的組織型である胃印環細胞癌 sig に注目して、そのマーカー遺伝子の探索と解析を行ない、それを通じて胃癌発

症ならびに組織型決定機構の解明を目指すことを目標とした。

### 3. 研究の方法

分化型・未分化型胃癌で発現の違いが報告されているマーカー候補遺伝子について胃癌細胞由来 30 株での発現解析を行ない、特に sig に特異的なマーカー候補遺伝子を探索したところ、sig・por 由来株で高度に発現 (sig:2/2 株、por:5/7 株) し、tub1・tub2・muc 由来株で発現が欠失傾向 (tub1:1/4 株、tub2:0/1 株、muc:0/2 株、特殊型:0/3 株) を示す遺伝子として、Cathepsin E (CTSE) を同定した。胃癌手術検体 118 症例の発現を解析すると、sig:51/51 例、tub1:4/10 例、tub2:7/18 例、pap:4/10 例、por:15/26 例、muc:0/3 例であり、CTSE は sig の重要なマーカー遺伝子と結論した。

次に発癌初期の状況を検証するため、早期胃癌・胃腺腫の内視鏡切除検体 84 症例 (adenoma 6 例、tub1 52 例、tub2 12 例、pap 7 例、sig 7 例) について CTSE・MUC5AC (胃型マーカームチン)・MUC2 (腸型マーカームチン) の免疫染色を施行した。各マーカーの発現を 4 段階 (1~4 の) に点数化し、腫瘍部・周辺非腫瘍粘膜を評価すると、CTSE の発現パターンは有意に、MUC5AC と正に相関し、MUC2 と負に相関していた。このことから、CTSE は胃型マーカーであると結論した。また、CTSE・MUC5AC・MUC2 の腫瘍部/周辺非腫瘍粘膜部における発現スコア (1~4) は、以下のようであった。

#### 【CTSE】

adenoma…腫瘍部 1.3±0.2/周辺 3.2±0.3  
tub1…腫瘍部 1.7±0.1/周辺 3.0±0.1  
tub2…腫瘍部 2.3±0.3/周辺 2.2±0.1  
pap…腫瘍部 2.1±0.3/周辺 2.6±0.2  
sig…腫瘍部 3.6±0.4/周辺 3.9±0.1

#### 【MUC5AC】

adenoma…腫瘍部 1.7±0.4/周辺 3.7±0.2  
tub1…腫瘍部 1.9±0.2/周辺 2.9±0.1  
tub2…腫瘍部 2.1±0.3/周辺 2.8±0.3  
pap…腫瘍部 3.1±0.4/周辺 2.9±0.1  
sig…腫瘍部 3.6±0.4/周辺 3.3±0.2

#### 【MUC2】

adenoma…腫瘍部 1.8±0.3/周辺 3.2±0.3  
tub1…腫瘍部 1.5±0.1/周辺 2.9±0.1  
tub2…腫瘍部 1.4±0.2/周辺 2.6±0.3  
pap…腫瘍部 1.9±0.3/周辺 3.3±0.4  
sig…腫瘍部 1.4±0.4/周辺 1.4±0.3

### 4. 研究成果

CTSE は胃印環細胞癌 sig の有用なマーカーであるとともに、胃癌発症の機構の解明に有用であると考えられた。adenoma~tub1~tub2 では、胃型マーカー発現は腫瘍部で tub2>tub1>adenoma、周辺部で

adenoma>tub1>tub2 であった。一方、腸型マーカー発現は腫瘍部・周辺部のいずれも、adenoma>tub1>tub2 であった。

この結果から、adenoma~tub1~tub2 では、『胃型形質を失い、一方で腸型形質への分化 (化生) の進行が不十分な背景胃粘膜が最もリスクが高く、こうした粘膜に分化度の低い (より悪性度の高い) 胃癌が発生し易い』ことが推察された。

一方、sig では癌部・周辺部のいずれも胃型マーカー発現が高く、腸型マーカー発現が低い傾向がみられ、『sig は背景粘膜の性質を反映した発症様式を一般にとる』と推察された。

### 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 16 件)

1. Sakaguchi Y, Ono S, Fujishiro M, Yamamichi N, Koike K: Invasion of poorly differentiated adenocarcinoma to the deep muscularis mucosae may be an indicator of lymph node metastasis in Barrett's esophageal cancer. Dig Endosc 2013, 25 Suppl 2:168-172.

2. Konno-Shimizu M, Yamamichi N, Inada K, Kageyama-Yahara N, Shiogama K, Takahashi Y, Asada-Hirayama I, Yamamichi-Nishina M, Nakayama C, Ono S et al: Cathepsin E is a marker of gastric differentiation and signet-ring cell carcinoma of stomach: a novel suggestion on gastric tumorigenesis. PLoS One 2013, 8(2):e56766.

3. Kodashima S, Fujishiro M, Ono S, Niimi K, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Konno-Shimizu M, Matsuda R, Minatsuki C, Nakayama C, Yamamichi N, et al: Evaluation of a new image-enhanced endoscopic technology using band-limited light for detection of esophageal squamous cell carcinoma. Dig Endosc 2013.

4. Asada-Hirayama I, Kodashima S, Goto O, Yamamichi N, Ono S, Niimi K, Mochizuki S, Konno-Shimizu M, Mikami-Matsuda R, Minatsuki C et al: Factors predictive of inaccurate determination of horizontal extent of intestinal-type early gastric cancers during endoscopic submucosal dissection: A retrospective analysis. Dig Endosc 2013.

5. Asada-Hirayama I, Kodashima S, Fujishiro M, Ono S, Niimi K, Mochizuki S, Konno-Shimizu M, Mikami-Matsuda R, Minatsuki C, Nakayama C, Yamamichi N, et al: Narrow band imaging with magnification can pick up esophageal squamous cell carcinoma more efficiently than lugol chromoendoscopy in patients after chemoradiotherapy. *Diagn Ther Endosc* 2013, 2013:256439.
6. Yamamichi N, Oka M, Inada K, Konno-Shimizu M, Kageyama-Yahara N, Tamai H, Kato J, Fujishiro M, Kodashima S, Niimi K et al: Rebamipide induces dendritic cell recruitment to N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)-exposed rat gastric mucosa based on IL-1beta upregulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2012, 424(1):124-129.
7. Yamamichi N, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Mikami-Matsuda R, Shimamoto T, Konno-Shimizu M, Takahashi Y, Takeuchi C, Niimi K, Ono S et al: Lifestyle factors affecting gastroesophageal reflux disease symptoms: a cross-sectional study of healthy 19864 adults using FSSG scores. *BMC Med* 2012, 10:45.
8. Watanabe M, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Yoshida T, Mukoubayashi C, Deguchi H, Enomoto S, Ueda K, Maekita T, Yamamichi N, et al: Development of gastric cancer in nonatrophic stomach with highly active inflammation identified by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody together with endoscopic rugal hyperplastic gastritis. *Int J Cancer* 2012.
9. Tsuji Y, Ohata K, Sekiguchi M, Ohno A, Ito T, Chiba H, Gunji T, Fukushima J, Yamamichi N, Fujishiro M et al: Magnifying endoscopy with narrow-band imaging helps determine the management of gastric adenomas. *Gastric Cancer* 2012, 15(4):414-418.
10. Ono S, Fujishiro M, Kodashima S, Takahashi Y, Minatsuki C, Mikami-Matsuda R, Asada-Hirayama I, Konno-Shimizu M, Tsuji Y, Mochizuki S, Yamamichi N, et al: Evaluation of safety of endoscopic biopsy without cessation of antithrombotic agents in Japan. *J Gastroenterol* 2012, 47(7):770-774.
11. Niimi K, Goto O, Fujishiro M, Kodashima S, Ono S, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Konno-Shimizu M, Mikami-Matsuda R, Minatsuki C, Yamamichi N, et al: Endoscopic mucosal resection with a ligation device or endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumors: an analysis of 24 consecutive cases. *Dig Endosc* 2012, 24(6):443-447.
12. Niimi K, Fujishiro M, Goto O, Kodashima S, Minatsuki C, Hirayama I, Mochizuki S, Ono S, Yamamichi N, Kakushima N et al: Prospective single-arm trial of two-week rabeprazole treatment for ulcer healing after gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2012, 24(2):110-116.
13. Hirano K, Yamamichi N, Fujishiro M, Koike K: Education and Imaging. Gastrointestinal: esophageal hematoma: a rare cause of upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 2012, 27(10):1642.
14. Goto O, Kambe H, Niimi K, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Minatsuki C, Ono S, Kodashima S, Yamamichi N, Yamaji Y et al: Discrepancy in diagnosis of gastric submucosal tumor among esophagogastroduodenoscopy, CT, and endoscopic ultrasonography: a retrospective analysis of 93 consecutive cases. *Abdom Imaging* 2012, 37(6):1074-1078.
15. Yamamichi N, Shimamoto T, Minatsuki C, Yoshida Y, Fujishiro M, Kodashima S, Kato J, Goto O, Ono S, Niimi K et al: Postprandial fullness correlates with rapid inflow of gastric content into duodenum but not with chronic gastritis. *BMC Gastroenterol* 2011, 11:140.
16. Tsuji Y, Ohata K, Sekiguchi M, Ito T, Chiba H, Gunji T, Yamamichi N, Fujishiro M, Matsuhashi N, Koike K: An effective training system for endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasm. *Endoscopy* 2011, 43(12):1033-1038.

〔学会発表〕（計 2 件）

早期胃癌・胃腺腫の内視鏡切除検体を用いた、  
腫瘍部・周辺非腫瘍粘膜部における胃型・腸  
型マーカーの発現解析（第 71 回日本癌学会  
学術総会、2012.09.20、札幌）

胃印環細胞癌マーカーCathepsin E（CTSE）  
の同定と臨床検体における発現解析（JDDW  
2012、2012.10.11、神戸）

〔図書〕（計 0 件）

〔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

[http://gastro.m.u-tokyo.ac.jp/med/0202A  
3.htm](http://gastro.m.u-tokyo.ac.jp/med/0202A3.htm)

[http://gastro.m.u-tokyo.ac.jp/med/0202A  
1.htm](http://gastro.m.u-tokyo.ac.jp/med/0202A1.htm)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山道 信毅（YAMAMICHI NOBUTAKE）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30463897

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし