

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791455

研究課題名(和文) マイクロRNA解析を用いた肺癌の予後予測および抗癌剤効果予測

研究課題名(英文) microRNAs biomarkers for non-small cell lung cancer

研究代表者

佐野 厚 (Sano, Atsushi)

東京大学・医学部附属病院・登録研究員

研究者番号：20569834

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：肺癌においてエピジェネティクス異常による発現抑制を受けるmiRNAを同定するために、肺癌細胞株の脱メチル化処理と肺癌手術検体での発現解析を組み合わせ、miR-34bとmiR-126を同定し、miR-34bのメチル化は手術検体において脈管浸潤と相関していた。さらに、肺癌においてmiR-139がhost gene PDE2Aのヒストン修飾による発現抑制を受けており、miR-139の発現低下は手術検体において縦隔リンパ節転移や脈管浸潤と相関することが明らかとなった。以上の結果から肺癌におけるエピジェネティクス異常によるmiRNAの発現低下が癌の悪性度に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：By combining in silico and experimental approaches, we identified miR-34b and miR-126 to be silenced by DNA methylation in non-small cell lung cancer (NSCLC). The DNA methylation of miR-34b was significantly associated with lymphatic invasion in primary NSCLC. We also found that miR-139 was frequently suppressed by histone methylation of its host gene PDE2A in NSCLC. We also found that decreased miR-139 expression was significantly associated with distant lymph node metastasis and histological invasiveness in primary NSCLC. These results suggest that epigenetic silencing of miRNAs may contribute to malignant phenotype of NSCLC.

研究分野：腫瘍外科学

キーワード：腫瘍外科学 肺癌 マイクロRNA エピジェネティクス DNAメチル化 ヒストン修飾

1. 研究開始当初の背景

我々は従来からエピジェネティクスに注目し、肺癌の DNA メチル化や miRNA の発現についての解析を行い、組織型・予後などと相関があることを報告している。肺癌では miRNA の発現が変化しているが、エピジェネティクス異常がどの程度肺癌における miRNA の発現異常に寄与しているかは不明であり、今回網羅的に解析を行うこととした。

2. 研究の目的

肺癌においてエピジェネティクス異常(DNA メチル化やヒストン修飾の異常)による発現性制御を受ける miRNA を同定し、その機能の解析や肺癌手術検体におけるバイオマーカーとしての意義を確立する。

3. 研究の方法

エピジェネティクス異常による発現制御を受ける miRNA の候補を、CpG アイランド上にある miRNA、CpG アイランドから下流 1 kbp 以内にある miRNA、host gene の intron に位置し、host gene が 3' 側に CpG アイランドを有する miRNA として選択した。続いて肺癌細胞株 6 種類を DNA 脱メチル化酵素阻害薬(5-aza-dC)で処理し、肺癌で発現が低下し、脱メチル化剤により発現誘導される 14 の miRNA を同定した。これらの miRNA の DNA メチル化について解析を進めた。

4. 研究成果

肺癌においてエピジェネティクス異常による発現抑制を受ける miRNA を同定するために、肺癌細胞株の脱メチル化処理と肺癌手術検体での発現解析を組み合わせ、miR-34b と miR-126 を同定し、miR-34b のメチル化は手術検体において脈管浸潤と相関していた。さらに、肺癌において miR-139 が host gene PDE2A のヒストン修飾による発現抑制を受けており、miR-139 の発現低下は手術検体において縦隔リンパ節転移や脈管浸潤と相関することが明らかとなった。以上の結果から肺癌におけるエピジェネティクス異常による miRNA の発現低下が癌の悪性度に寄与する可能性が示唆された。

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 21 件)

1: Ichinose J, Watanabe K, Sano A, Nagase T, Nakajima J, Fukayama M, Yatomi Y, Ohishi N, Takai D. Alternative polyadenylation is associated with lower expression of PABPN1 and poor prognosis in non-small cell lung cancer. *Cancer Sci.* 2014 Sep;105(9):1135-41.

2: Sano A, Kawashima M. Thymoma with ring calcification. *Ann Thorac Surg.* 2014 Dec;98(6):2202-4.

3: Sano A, Tsuchiya T. Virtual Bronchoscopy Using OsiriX. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2014 Apr;21(2):113-6.

4: Sano A, Fukami T, Murakawa T, Nakajima J. Recurrent pneumothorax related to swyer-james syndrome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;20 Suppl:539-41.

5: Sano A, Tsuchiya T, Nagano M. Outpatient Drainage Therapy with a Thoracic Vent for Traumatic Pneumothorax due to Bull Attack. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Dec;47(6):563-5.

6: Sano A, Murakawa T, Nakajima J. Chronic tension empyema. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2013 Feb;21(1):93-6.

7: Sano A, Kawashima M. [Mediastinal schwannoma resected through the 10th intercostal space via a posterolateral thoracotomy]. *Kyobu Geka.* 2014 Jun;67(6):459-62.

8: Saita K, Murakawa T, Kawano H, Sano A, Nagayama K, Nakajima J. Chest wall deformity found in patients with primary spontaneous pneumothorax. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2013 Oct;21(5):582-7.

9: Tsuchiya T, Sano A, Fukami T, Yanagi M, Yoshiura T, Kobayashi R. [Video-assisted thoracoscopic surgery for pleuroperitoneal communications as a complication of continuous ambulatory peritoneal dialysis(CAPD)]. *Kyobu Geka.* 2014 Oct;67(11):963-6.

10: Tsuchiya T, Sano A, Fukami T. [Pulmonary thromboembolism that developed 16 days after surgery for lung cancer]. *Kyobu Geka.* 2013 Aug;66(9):855-7.

11: Kawashima M, Sano A, Tanaka M. Sternal closure with absorbable pins and cords in general thoracic surgery. *Surg Today.* 2014 Nov 29. [Epub ahead of print]

12: Kawashima M, Murakawa T, Takahashi T, Konoeda C, Inoue Y, Sano A, Nakajima J. [Secondary spontaneous pneumothorax due to a ruptured bulla at a left-sided azygoesophageal recess in a patient with

right aortic arch]. Kyobu Geka. 2013 Jul;66(7):563-5.

13: Konoeda C, Koinuma D, Morishita Y, Sano A, Nagayama K, Motomura N, Kakimi K, Miyazono K, Nakajima J, Nicolls MR, Murakawa T. Epithelial to mesenchymal transition in murine tracheal allotransplantation: an immunohistochemical observation. Transplant Proc. 2013 Jun;45(5):1797-801.

14: Konoeda C, Murakawa T, Sano A, Kawashima M, Nakajima J. [Juvenile primary lung cancer in a 17-year-old girl as a 2nd malignant neoplasm after osteosarcoma treatment in childhood]. Kyobu Geka. 2012 Dec;65(13):1127-30.

15: Kuwano H, Tsuchiya T, Murayama T, Sano A, Nagayama K, Yoshida Y, Murakawa T, Nakajima J. Outcomes of combined modality therapy for patients with stage III or IV mediastinal malignant germ cell tumors. Surg Today. 2014 Mar;44(3):499-504.

16: Shimada Y, Murakawa T, Sano A, Fukami T, Yoshida Y, Inoue Y, Morita S, Fukayama M, Nakajima J. [Capillary hemangiomas of the lung presenting as ground glass opacities by high resolution computed tomography]. Kyobu Geka. 2012 Nov;65(12):1038-43.

17: Murakawa T, Konoeda C, Ito T, Inoue Y, Sano A, Nagayama K, Nakajima J. The ground glass opacity component can be eliminated from the T-factor assessment of lung adenocarcinoma. Eur J Cardiothorac Surg. 2013 May;43(5):925-32

18: 佐野 厚, 土屋 武弘. 発症2日後に急性膿胸を発症した自然気胸の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 74巻 2116-2118, 2013年

19: 佐野 厚, 土屋 武弘, 川島 光明, 浅井 威信, 田代 研. 左肺底区より出血した気管支動脈蔓状血管腫の1例. 気管支支. 36巻 2号 138-141, 2014年

20: 佐野 厚, 瀬尾 拓史, 後藤 悌, 吉川 充浩, 中川 恵一. CT画像からの3次元気管支画像の作成. 呼吸と循環. 61巻 10号 970-974, 2013年

21: 佐野 厚, 三枝 良輔, 高橋 剛史, 一瀬 淳二, 此枝 千尋, 井上 雄太, 長山 和弘, 村川 知弘, 中島 淳. 肺気腫と間質性肺炎を伴った原発性肺癌手術例の術後合併症についての検討. 臨床呼吸生理. 45巻 35-37,

2013年

[学会発表](計12件)

1: Sano A, Tsuchiya T. Virtual Bronchoscopy and Virtual Bronchoscopic Lung Biopsy using OsiriX. 15th World Conference of Lung Cancer. Oct. 27th 2013, Sydney, Australia

2: Sano A, Tsuchiya T, Kawashima M, Tashiro K, Hoshino M, Hara H, Fukuda T. VIRTUAL BRONCHOSCOPY USING OsiriX. 18th World Congress of Bronchology and Interventional Pulmonology. April 14th 2014, Kyoto

3: Ichinose J, Watanabe K, Sano A, Nagase T, Nakajima J, Fukayama M, Yatomi Y, Ohishi N, Takai D. Loss of PABPN1 and alternative polyadenylation yield poor prognosis in non-small cell lung cancer. AACR-IASLC Joint Conference on the Molecular Origins of Lung Cancer. Jan 7th 2014, San Diego, CA, USA

4: 佐野 厚, OsiriXによる仮想気管支鏡の作成 第37回日本呼吸器内視鏡学会学術集会. 2014年4月14日. 京都

5: 佐野 厚, 川島 光明, 乾 雅人. 単孔式胸腔鏡手術後の再発気胸に対する胸腔鏡下手術の経験. 第18回日本気胸・嚢胞性肺疾患学会総会. 2014年9月5日. 福岡

6: 佐野 厚, 川島 光明. 輪状石灰化を伴った胸腺腫の一例. 第55回日本肺癌学会学術集会. 2014年11月15日. 京都

7: 佐野 厚, 川島 光明, 乾 雅人. 二次救急医療機関における外傷性気胸症例の検討. 第76回日本臨床外科学会総会. 2014年11月20日. 郡山

8: 佐野 厚, 川島 光明. 後側方切開第10肋間開胸で切除した縦隔神経鞘腫. 第76回日本臨床外科学会総会. 2014年11月22日. 郡山

9: 佐野 厚, 長山 和弘, 村川 知弘, 中島 淳. 脳死肺葉移植における左肺の肺葉の選択. 第29回日本呼吸器外科学会総会. 2012年5月17日. 秋田

10: 佐野 厚, 土屋 武弘. 両側多発肺動静脈瘻に対する一次的両側胸腔鏡下手術例. 第75回日本臨床外科学会総会. 2013年11月21日. 名古屋

11: 佐野 厚, 土屋 武弘, 長野 匡晃. Thoracic Vent による外来ドレナージを行う

た家畜関連外傷性気胸の1例. 第17回日本気胸・嚢胞性肺疾患学会総会. 2013年9月6日. 東京

12: 一瀬 淳二, 渡辺 広祐, 佐野 厚, 村川 知弘, 高井 大哉, 中島 淳. 非小細胞肺癌における mRNA 3'非翻訳領域の短縮と腫瘍の悪性度の関係. 第55回日本肺癌学会学術集会. 2014年11月14日. 京都

〔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:
出願年月日:
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

佐野 厚 (Astushi Sano)
東京大学医学部附属病院 登録研究員
研究者番号: 20569834

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: