

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 14 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791466

研究課題名(和文) 肺癌進行における骨形成性蛋白の役割の解明

研究課題名(英文) Explication of the role of the Bone Morphogenetic Protein (BMP) in lung cancer progression

研究代表者

青木 雅也 (Aoki, Masaya)

鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：50624996

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)：当科で行った非小細胞肺癌の根治切除例を対象としBMP-7の発現が予後や臨床因子に関連するかの検討を行ったところBMP-7の発現は腫瘍の進行に伴い高発現し予後と関連していることが明らかとなった。この結果は国内学会や国際学会で報告し現在英語論文へ投稿中である。また、BMP-7の下流分子であるリン酸化Smad1/5/8に関して同様の検討を行ったところ臨床因子との関連性は認めないものの、BMP-7とリン酸化Smad1/5/8がともに高発現しているものはそれ以外のものと比べて有意に予後良好であることが明らかとなった。この結果は国内学会で報告した。

研究成果の概要(英文)：We evaluated expression of BMP-7 in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissue by immunohistochemistry, and analyzed correlations between expression of BMP-7 and clinicopathological factors and prognosis. The results of this study showed that expression of BMP-7 in NSCLC was correlated with clinicopathological factors and poorer prognosis. We reported these results both in national and international academic meetings and submitted to English journals. Moreover, we evaluated and analyzed expression of p-Smad1/5/8, which is a downstream molecule of the BMP/Smad signaling pathway, in the same way. The results of this study demonstrated that, although expression of p-Smad1/5/8 in NSCLC was not correlated with clinicopathological factors, overexpression of both BMP-7 and p-Smad1/5/8 was correlated with better prognosis. We reported these results in a national academic meeting.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：BMP-7と予後との関連 BMP-7とリンパ節転移との関連 BMP-7とpSmad1/5/8との予後との関連

## 1. 研究開始当初の背景

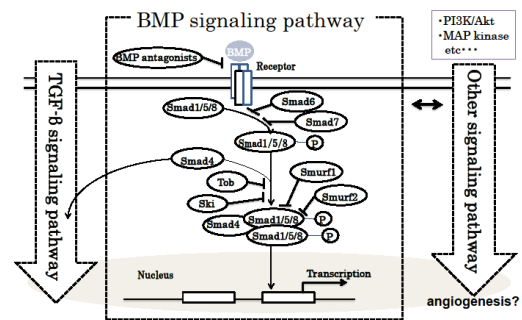
BMPs (Bone Morphogenetic Proteins: 骨形成性蛋白) は TGF (Transforming Growth Factor)-beta superfamily に属するシグナル伝達分子である。近年の研究でいくつかの BMPs はさまざまな癌における細胞増殖・浸潤・転移等の悪性度に密接に関与しており、予後因子としての有用性の報告もされていた。申請者等は胃癌における BMP-7 発現に着目しその臨床病理学的意義について検討した。その中で BMP-7 の発現は胃癌のリンパ節転移・リンパ管侵襲・脈管侵襲等との関連性を認め胃癌の進展に伴って高発現しており、更に BMP-7 高発現胃癌はその他と比べ有意に予後不良であった。BMP-7 に関してはこれ以外にも乳癌や大腸癌、悪性黒色腫などで予後因子としての有用性の報告がなされていた。また、BMP-4 は大腸癌幹細胞の分化を促進し抗癌剤感受性が上昇したことを示した報告 (Lombardo Y, et al. Gastroenterology, 2011) がある。BMP-7 にも多能性ヒト胎児性癌細胞株の分化を促進したという報告があり、胃癌においても高分化胃癌でより BMP-7 の発現を認めた。これらの結果より BMPs には癌細胞の分化促進作用があり、このことにより癌の抗癌剤感受性に影響を及ぼしていることが示唆される。さらに、肺癌に関しては *in vitro* の実験で BMP-2 が血管新生を促進し腫瘍の成長を促していることを示した報告がある。前述のごとく、胃癌においてはリンパ管侵襲や脈管侵襲、リンパ節転移があるものでより BMP-7 が高発現していた。これらの結果からは BMPs が癌の血管新生に関与していることが示唆された。

## 2. 研究の目的

肺癌における BMPs (Bone Morphogenetic Proteins: 骨形成性蛋白) の発現とその臨床病理学的重要性を検討する。さらに、BMPs や

以下に記載する BMP signaling pathway を制御している因子の肺癌に対する役割を研究することで、腫瘍進展の新たなバイオマーカーを発見することができないかを検討する。BMPs による抗癌剤感受性の上昇や BMPs の血管新生への関与の仕組みを解明することで肺癌に対する新たな化学療法の戦略を確立する。

## BMP signaling pathway



## 3. 研究の方法

当科で行った非小細胞肺癌の根治切除例の手術検体を用いて BMP-7 やその下流分子である p-Smad1/5/8 の発現を免疫組織学的に評価し、その発現と臨床因子や予後との関連性を評価した。

## 4. 研究成果

当科で行った非小細胞肺癌の根治切除例を対象とし BMP-7 の発現が予後や臨床因子に関連するかの検討を行ったところ BMP-7 の発現は肺癌の T-factor, N-factor, stage と関連しており、腫瘍の進行に伴い高発現していた。また、BMP-7 が高発現しているものは予後不良であることが明らかとなった。この結果は国内学会や国際学会で報告し現在英語論文へ投稿中である。また、BMP-7 の下流分子であるリン酸化 Smad1/5/8 についても同様の検

討を行ったところ臨床因子との関連性は認めないものの、BMP-7 とリン酸化 Smad1/5/8 がともに高発現しているものはそれ以外のものと比べて有意に予後良好であることが明らかとなった。この結果は国内学会で報告した。

#### 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 6件)

1. Umehara T, Aoki M, Harada A, Watanabe Y, Sato M, A case of non-tuberculous mycobacteria highly suspected as lung cancer invading the aortic arch, J Thorac Oncol. 2015 (in press) (査読有)
2. Watanabe Y, Harada A, Aoki M, Kamimura G, Wakida K, Nagata T, Yokomakura N, Kariatsumari K, Nakamura Y, Sato M. Pulmonary Metastasectomy 31 Years After Surgery for Renal Cell Carcinoma. Ann Thorac Surg. 2015 Jun;99(6):2195-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.07.077. PMID: 26046874 (査読有)
3. Watanabe Y, Aoki M, Suzuki S, Umehara T, Harada A, Wakida K, Nagata T, Kariatsumari K, Nakamura Y, Sato M. Lung abscess mimicking lung cancer developed around staples in a patient with permanent tracheostoma. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Apr 23. [Epub ahead of print] PMID: 24756239 (査読有)
4. Aoki M, Otsuka T, Yanagi M, Yokomakura N, Nagata T, Nakamura Y, Sato M. A Case of Resected Plasma Cell Type Castleman's Disease with Intramediastinal Lymph Nodes Spread. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2014;20 Suppl:682-5. doi: 10.5761/atcs.cr.13-00011. PMID: 24429696 (査読有)
5. 青木雅也, 永田俊行, 梅原 正, 鈴木聡一, 原田亜矢, 脇田和博, 大塚綱志, 狩集弘太, 酒瀬川浩一, 中村好宏, 佐藤雅美. 【胸腔鏡を用いた縦隔疾患の手術適応とその手技】胸腔鏡のみのアプローチ 重症筋無力症に対する胸腔鏡下拡大胸腺摘出術. 胸部外科 65(11): 960-963, 2012 (査読有).
6. 大塚 綱志, 原田亜矢, 脇田和博, 青木雅也, 永田俊行, 狩集弘太, 酒瀬川浩一, 中村好宏, 佐藤雅美, 中山博史, 北島信一. 経胸腹経路による広範切除後胸腹壁再建を行った悪性線維性組織球腫. 胸部外科 65(5): 389-392, 2012 (査読有).

[学会発表](計 7件)

1. Masaya Aoki, Tsunayuki Otsuka, Naoya Yokomakura, Masakazu Yanagi, Aya Harada, Go Kamimura, Kazuhiro Wakida, Yui Watanabe, Toshiyuki Nagata, Kota Kariatsumari, Yoshihiro Nakamura, Masami Sato, Expression of BMP-7 in non-small cell lung cancer and its clinical significance, 15th World conference on Lung Cancer, 2013年10月(オーストラリア / シドニー).
2. 青木雅也, 原田亜矢, 上村豪, 脇田和博,

- |   |   |
|---|---|
| <p>渡辺有為、永田俊行、横枕直哉、狩集弘太、中村好宏、佐藤雅美、完全切除肺癌160例におけるBMP-7発現の臨床病理学的検討、第18回九州肺癌カンファレンス、2013年7月(福岡)。</p>  | <p>浩一、中村好宏、佐藤雅美、肺癌進行におけるBMP7発現の重要性、第45回日本胸部外科学会九州地方会総会、2012年7月(長崎)。</p>   |
| <p>3. 青木雅也、大塚綱志、横枕直哉、柳正和、原田亜矢、脇田和博、渡辺有為、永田俊行、狩集弘太、中村好宏、佐藤雅美、肺癌細胞核におけるリン酸化Smad 1/5/8発現の臨床病理学的意義とBMP7発現との関連性、第30回日本呼吸器外科学会、2013年5月(愛知)。</p>   | <p>[図書](計 0件)</p> <p>[産業財産権]<br/>出願状況(計 0件)</p> <p>取得状況(計 0件)</p>   |
| <p>4. 青木雅也、前田光喜、大塚綱志、横枕直哉、柳正和、梅原正、鈴木聡一、原田亜矢、永田俊行、狩集弘太、酒瀬川浩一、中村好宏、夏越祥次、佐藤雅美、完全切除肺癌におけるBMP7発現の臨床病理学的意義、第113回日本外科学会定期学術集会、2013年4月(福岡)。</p>     | <p>[その他]<br/>ホームページ等</p>  |
| <p>5. 青木雅也、梅原正、鈴木聡一、原田亜矢、渡辺有為、永田俊行、大塚綱志、狩集弘太、酒瀬川浩一、中村好宏、脇田和博、横枕直哉、柳正和、佐藤雅美、肺癌進行に対するBMP-7の臨床病理学的重要性、第53回日本肺癌学会総会、2012年11月(岡山)。</p>           | <p>6. 研究組織</p> <p>(1)研究代表者<br/>青木 雅也 (Aoki Masaya)<br/>鹿児島大学医歯学総合研究科 助教<br/>研究者番号: 50624996</p> <p>(2)研究分担者<br/>なし</p> <p>(3)連携研究者<br/>なし</p> |
| <p>6. 青木雅也、梅原正、鈴木聡一、原田亜矢、渡辺有為、永田俊行、大塚綱志、狩集弘太、酒瀬川浩一、中村好宏、脇田和博、横枕直哉、柳正和、夏越祥次、佐藤雅美、肺癌におけるBMP-7発現の臨床病理学的研究、第65回日本胸部外科学会定期学術集会、2012年10月(福岡)。</p> |   |
| <p>7. 青木雅也、梅原正、鈴木聡一、原田亜矢、脇田和博、渡辺有為、永田俊行、酒瀬川</p>   |   |