

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462033

研究課題名(和文)胃癌の新しい癌抑制遺伝子RUNX3の細胞分化・癌化機構の解明と診断・治療への応用

研究課題名(英文)Analysis of novel gastric tumor suppressor RUNX3 for the clinical application of gastric cancer treatment

研究代表者

阪倉 長平(sakakura, chouhei)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・特任教授

研究者番号：10285257

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：RUNX3はTGF 依存性アポトーシスに重要な役割を果たしており、放射線化学療法感受性に関与していることが明らかになった(Oncogene, Sakakura et al., 2007)。大腸癌の発癌シグナル伝達系(Wntシグナル系)とRUNX3-TGF シグナル伝達系のオーバーラップする分子も同定されており(Cancer Cell, 2009)、また乳癌や肺腺癌への関与も明らかになっており、今後更なる発展が期待しうる。我々はLuminexシステムにより、多数の検体における複数遺伝子のメチル化を定量的に短時間で測定しうる迅速血清診断システムを確立し、実地臨床に応用可能しつつある。

研究成果の概要(英文)：Based on the analysis result of RUNX3 knockout mouse as well as clinical samples of gastric cancer, the following was developed aiming at the functional analysis of RUNX3, and gene diagnosis and the application to carcinogenic prevention and medical treatment.

We have already identified several kinds of markers of a gastric cancer precursor cell, and are looking for a stomach cancer precursor cell in the background membrane of an early frequent occurrence stomach cancer excision specimen. Furthermore, RUNX3 has played the role important for TGFbeta dependence apoptosis (Oncogene, Sakakura et al., 2007). The molecule (TCF4) which the carcinogenic signal transfer system (Wnt signal system) of colorectal cancer and a RUNX3-TGFbeta signal transfer system overlap is also identified (Cancer Cell, Ito et al, 2009). With Luminex system, we establish the quick serological-diagnosis system which can measure quantitatively methylation of two or more genes in many samples in a short time.

研究分野：消化器外科

キーワード：胃癌 癌抑制遺伝子 分子生物学 遺伝子診断 発癌予防

1. 研究開始当初の背景

これまでに我々は、世界に先駆けて Runx3 ノックアウトマウスを作製し、その解析より RUNX3 遺伝子が胃粘膜の発生や分化に重要な役割をはたしており、この異常が胃粘膜の脱分化や異常増殖や癌化に関連することを示した。

2. 研究の目的

前年度までの RUNX3 ノックアウトマウスや胃癌細胞株、胃癌臨床検体での解析結果に基づき、より詳細な RUNX3 の機能解析と遺伝子診断や発癌予防・治療への応用を目指す。

3. 研究の方法

a. 胃癌発生母地、特に腸上皮化生や残胃粘膜、残胃癌での RUNX3 の発現変化の検討
b. 胃癌臨床検体及び周囲背景粘膜における胃癌前駆細胞のスクリーニング
c. 胃癌発生リスク評価への応用・胃癌前駆細胞の探索とその追跡調査 (コホート研究)
d. 複数遺伝子 MSP による遺伝子診断、定量的検査の自動化・血清診断への応用
e. ラット・マウス化学発癌モデルを用いた RUNX3 遺伝子発現誘導による発癌予防実験などを行った。

4. 研究成果

既に我々は、胃癌前駆細胞のマーカーを数種類同定しており、早期多発胃癌切除標本の背景粘膜において胃癌前駆細胞を探索しつつある。また新しい HDAC 阻害剤 FK228 や SAHA などが開発され臨床応用されつつある。我々はこれらの薬剤が RUNX3 を発現誘導し、マウス化学発癌モデルにて RUNX3 ノックアウトマウスと APC ノックアウトマウスの掛け合せにより大腸病変の発生を確認している。大腸癌の発癌シグナル伝達系 (Wnt シグナル系) と RUNX3-TGFβ シグナル伝達系のオーバーラップする分子 (TCF4) も同定されており (Cancer Cell, Ito et al, 2009)、今後更なる発展が期待しうる。我々は RUNX3 ノックアウトマウスと APC ノックアウトマウスの掛け合せにより大腸病変の発生を確認している。大腸癌の発癌シグナル伝達系 (Wnt シグナル系) と RUNX3-TGFβ シグナル伝達系のオーバーラップする分子 (TCF4) も同定されており (Cancer Cell, Ito et al, 2009)、今後更なる発展が期待しうる。我々は日立ソフト Luminex システムにより、多数の検体における複数遺伝子のメチル化を定量的に短時間で測定しうる迅速血清診断システムを確立し、実地臨床に応用可能しつつある。

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)

1. Kosuga T, Ichikawa D, Okamoto K, Komatsu S, Konishi H, Takeshita H, Shiozaki A, Fujiwara H, Morimura R, Ikoma H, Murayama Y, Kuriu Y, Nakanishi M, Sakakura C, Otsuji E. Impact of age on early surgical outcomes of laparoscopy-assisted gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer. *Anticancer Res*; 35(4):2191-8 (2015) (査読あり)
2. Shiozaki A, Fujiwara H, Konishi H, Kinoshita O, Kosuga T, Morimura R, Murayama Y, Komatsu S, Kuriu Y, Ikoma H, Nakanishi M, Ichikawa D, Okamoto K, Sakakura C, Otsuji E. Laparoscopic transhiatal approach for resection of an adenocarcinoma in long-segment Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol*; 21(29):8974-80 (2015) (査読あり)
3. Kudou M, Murayama Y, Konishi H, Morimura R, Komatsu S, Shiozaki A, Kuriu Y, Ikoma H, Kubota T, Nakanishi M, Ichikawa D, Fujiwara H, Okamoto K, Sakakura C, Kojima O, Otsuji E. Peritoneal colon cancer metastasis to bilateral inguinal hernia repair sites: report of a case. *Surg Today*, Aug; 45(8):1053-7 (2015) (査読あり)
4. Imamura T, Komatsu S, Ichikawa D, Kubota T, Okamoto K, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Morimura R,

- Murayama Y, Kuriu Y, Ikoma H, Nakanishi M, Sakakura C, Otsuji E. Poor prognostic subgroup in T3N0 stage IIA gastric cancer, suggesting an indication for adjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol*, 111:221-5 (2015)
(査読あり)
5. Takemoto K, Shiozaki A, Ichikawa D, Komatsu S, Konishi H, Nako Y, Murayama Y, Kuriu Y, Nakanishi M, Fujiwara H, Okamoto K, Sakakura C, Nakahari T, Marunaka Y, Otsuji E. Evaluation of the efficacy of peritoneal lavage with distilled water in colorectal cancer surgery: in vitro and in vivo study. *J Gastroenterol*, 50(3):287-97. (2015)
(査読あり)
6. Yamamoto Y, Ikoma H, Morimura R, Konishi H, Murayama Y, Komatsu S, Shiozaki A, Kuriu Y, Kubota T, Nakanishi M, Ichikawa D, Fujiwara H, Okamoto K, Sakakura C, Ochiai T, Otsuji E. Clinical analysis of anatomical resection for the treatment of hepatocellular carcinoma based on the stratification of liver function. *World J Surg*.;38(5):1154-63. (2014)
(査読あり)
7. Yamamoto Y, Ikoma H, Morimura R, Konishi H, Murayama Y, Komatsu S, Shiozaki A, Kuriu Y, Kubota T, Nakanishi M, Ichikawa D, Fujiwara H, Okamoto K, Sakakura C, Ochiai T, Otsuji E. Predictive scoring system assessing the need for intraoperative blood transfusions during hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*, 34:313-8 (2014)
(査読あり)
8. Shiozaki A, Fujiwara H, Konishi H, Morimura R, Komatsu S, Murayama Y, Kuriu Y, Ikoma H, Kubota T, Nakanishi M, Ichikawa D, Okamoto K, Sakakura C, Otsuji E. Middle and lower esophagectomy preceded by hand-assisted laparoscopic transhiatal approach for distal esophageal cancer. *Mol Clin Oncol*, 2:31-37 (2014)
(査読あり)
9. Yamamoto Y, Ikoma H, Morimura R, Konishi H, Murayama Y, Komatsu S, Shiozaki A, Kuriu Y, Kubota T, Nakanishi M, Ichikawa D, Fujiwara H, Okamoto K, Sakakura C, Ochiai T, Otsuji E. The clinical impact of the lymph node ratio as a prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *Anticancer Res*, 34:2389-94 (2014) (査読あり)
10. Kondo Y, Murayama Y, Konishi H, Morimura R, Komatsu S, Shiozaki A, Kuriu Y, Ikoma H, Kubota T, Nakanishi M, Ichikawa D, Fujiwara H, Okamoto K, Sakakura C, Takahashi K, Inoue K, Nakajima M, Otsuji E. Fluorescent detection of peritoneal metastasis in human colorectal

- cancer using 5-aminolevulinic acid.
45(1):41-6 (2014)
(査読あり)
11. Kinoshita O, Murayama Y, Kuriu Y, Nakanishi M, Sakakura C, Otsuji E. Invasive mucinous adenocarcinoma associated with adjacent sessile serrated lesion of the appendix vermiform: a case report. Case Rep Pathol, 979674 doi: 10.1155/2014/979674 (2014)
(査読あり)
12. Yamamoto Y, Ikoma H, Morimura R, Konishi H, Murayama Y, Komatsu S, Shiozaki A, Kuriu Y, Kubota T, Nakanishi M, Ichikawa D, Fujiwara H, Okamoto K, Sakakura C, Ochiai T, Otsuji E. Optimal duration of the early and late recurrence of pancreatic cancer after pancreatectomy based on the difference in the prognosis. Pancreatology, 14:524-9 (2014)
(査読あり)
13. Nakanishi M, Kuriu Y, Murayama Y, Konishi H, Komatsu S, Shiozaki A, Ikoma H, Kubota T, Ichikawa D, Fujiwara H, Okamoto K, Sakakura C, Otsuji E. Efficacy of perioperative chemotherapy in patients with colorectal cancer undergoing hepatectomy for resectable synchronous liver metastasis. Hepatogastroenterology, 61:1582-7 (2014) (査読あり)
14. Fujiwara H, Shiozaki A, Konishi H, Komatsu S, Kubota T, Ichikawa D, Okamoto K, Morimura R, Murayama Y, Kuriu Y, Ikoma H, Nakanishi M, Sakakura C, Otsuji E. Hand-assisted laparoscopic transhiatal esophagectomy with a systematic procedure for en bloc infracarinal lymph node dissection. Dis Esophagus, doi: 10.1111/dote.12303 (2014)
(査読あり)
15. Okamura H, Fujiwara H, Umehara S, Okamura S, Todo M, Furutani A, Yoneda M, Shiozaki A, Komatsu S, Kubota T, Ichikawa D, Okamoto K, Ochiai T, Sakakura C, Takahashi Y, Yoshimoto T, Otsuji E. COX-2 overexpression Induced by gene transfer reduces sensitivity of TE13 esophageal carcinoma cells to 5-fluorouracil and cisplatin. Anticancer Res, 33:537-42 (2013)
(査読あり)
16. Shiozaki A, Fujiwara H, Konishi H, Morimura R, Murayama Y, Komatsu S, Kuriu Y, Ikoma H, Kubota T, Nakanishi M, Ichikawa D, Okamoto K, Sakakura C, Otsuji E. Novel technique for dissection of subcarinal and main bronchial lymph nodes using a laparoscopic transhiatal approach for esophageal cancer. Anticancer Res, 33:2577-85 (2013)
(査読あり)
17. Kawaguchi T, Komatsu S,

Ichikawa D, Kubota T, Okamoto K, Shiozaki A, Fujiwara H, Konishi H, Morimura R, Murayama Y, Kuriu Y, Ikoma H, Nakanishi M, Sakakura C, Otsuji E.

Comparison of Prognostic Compatibility between Seventh AJCC/TNM of the Esophagus and 14th JCGC Staging Systems in Siewert Type II Adenocarcinoma. *Anticancer Res*, 33:3461-5 (2013)
(査読あり)

18. Komatsu S, Ichikawa D, Kubota T, Okamoto K, Shiozaki A, Fujiwara H, Konishi H, Morimura R, Murayama Y, Kuriu Y, Ikoma H, Nakanishi M, Sakakura C, Ochiai T, Otsuji E. Clinical influence of endoscopic resection on subsequent laparoscopic gastrectomy for gastric cancer. *Anticancer Res*, 33:4023-8 (2013)
(査読あり)

19. Komiyama S, Sakakura C, Shiozaki A, Fujiwara H, Konishi H, Morimura R, Murayama Y, Komatsu S, Kuriu Y, Ikoma H, Kubota T, Nakanishi M, Ichikawa D, Okamoto K, Otsuji E.

Adipose-derived stem cells enhance tissue regeneration of gastrotomy closure. *J Surg Res*, 31:495-500 (2013) (査読あり)

20. Sakakura C, Ozamoto Y, Togawa T, Hagiwara A, Otsuji E, Fujiwara H, Okamoto K, Daisuke I, Nakanishi M, Kubota T, Kuriu Y, Ikoma H, Shiozaki A, Komatsu S, Murayama Y,

Morimura R, Konishi H.

Positive short-term outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) for the treatment of obesity and its associated comorbidities in Japanese patients. *J Kyoto Pref Univ Med*, 122, 619-626 (2013)
(査読あり)

[雑誌論文] (計 20 件)

[学会発表] (計 件)

[図書] (計 件)

[産業財産権]
出願状況 (計 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 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]
ホームページ等

6 . 研究組織
(1) 研究代表者
阪倉 長平 (SAKAKURA Chouhei)
京都府立医科大学・医学研究科・特任教授
研究者番号 : 10285257

(2) 研究分担者
奥田 司 (OKUDA Tsukasa)
京都府立医科大学・医学研究科・教授
研究者番号 : 30291587

児玉 裕三 (KODAMA Yuzou)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号 : 80373687

(3)連携研究者 ()

研究者番号：