

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：17201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861201

研究課題名(和文) TFF1分泌蛋白を用いた消化器癌治療モデルの確立

研究課題名(英文) New Therapeutic Strategy using TFF1 protein for Gastrointestinal Cancer

研究代表者

中村 淳(Nakamura, Jun)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号：60404175

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：胃癌において、TFF1発現がメチル化によって制御されており、さらには胃癌切除例においてTFF1低発現例(メチル化されている症例)は高発現例と比較して有意に深達度が深く、予後不良であることを明らかにした。(Int J Oncol 2013)
以上の内容は、「胃癌のバイオマーカーとしてのDNAメチル化の現状と今後の展望」についてのレビューにも記載した。(World J Gastroenterol 2014)
さらに、大腸癌切除例において、TFF3高発現例は遠隔転移を有する頻度が高く予後不良であること、また根治切除を行っても早期に遠隔転移再発しやすいことを報告した。(Int J Oncol 2015)

研究成果の概要(英文)：Our data demonstrated that the expression of TFF1 was regulated by DNA methylation in gastric cancer. Furthermore, low expression of TFF1 (TFF1 methylation) in tissue samples obtained from resected gastric cancer was significantly associated with depth of cancer invasion as well as a poor prognosis. (Int J Oncol 2013)The above results were also described in the review article titled "Methylation-mediated Gene Silencing as Biomarkers of Gastric Cancer: A Review". (World J Gastroenterol 2014)
Moreover, we demonstrated that the high expression of TFF3 was associated with the presence of distant metastasis in colorectal cancer. Colorectal cancer patients with high TFF3 showed significantly worse survival in compared with patients with low TFF3. In addition, among the patients who received curative resection, high TFF3 was significantly associated with early recurrence within one year. (Int J Oncol 2015)

研究分野：消化器一般外科

キーワード：TFF family 胃癌 大腸癌 メチル化 低酸素 バイオマーカー

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

1. 研究開始当初の背景

固形癌には低酸素領域が存在し、癌悪性度亢進に寄与するといわれている。低酸素誘導性因子(HIF)-1 α は、癌の低酸素応答において中心的な役割を果たしており、癌治療の標的として期待されるが、HIF-1 α 阻害剤はその毒性やドラッグデリバリーの問題から臨床応用には至っていない。そこで出願者は、HIF-1 α 標的遺伝子群の中から癌悪性度に関与する遺伝子を選出・解析し、それらを標的分子とした治療モデルを構築することを発案した。

HIF-1 α 発現欠失株とコントロール株をそれぞれ低酸素環境に暴露し、その遺伝子発現変化を cDNA アレイで網羅的に解析した。複数の低酸素標的遺伝子が抽出されたが、今回、正常消化管上皮の防御因子である TFF1 に着目した。

2. 研究の目的

TFF1 は胃癌において癌抑制遺伝子であると推測されており (Science 1996)、TFF 蛋白が胃癌細胞の増殖を抑制する、という基礎研究の結果も報告されている (J Pathol 1999)。しかしこれらを裏付ける臨床データは皆無である。TFF1 蛋白は、低分子の分泌蛋白であり、TFF1 の低酸素誘導を阻害する機序 (メチル化による制御) を明らかとし、そのような性質を持つ癌 (TFF1 がメチル化されている症例) を対象として、TFF1 蛋白を用いた治療モデルを確立することを目的とする。

3. 研究の方法

2000 年～2008 年における進行胃癌切除症例 182 例を対象とし、免疫染色による TFF1 発現解析を行い、臨床病理学的因子および生存・再発との関連を解析した。In vitro 実験においては TFF1 ノックダウン細胞を樹立し、増殖能・浸潤能および抗癌剤耐性についてコントロール細胞との比較を行った。さらに TFF1 の発現制御機構について、DNA メチル化に注目し、細胞株および切除標本を用いメチル化解析 (パイサルファイトシーケンス法) を行い、発現との関連性を調べた。

また、2005～2007 年の大腸癌切除症例約 150 例を用い、TFF1～3 の発現を免疫染色および RT-PCR で解析した。TFF1～3 発現と臨床病理学的因子・生存期間との関係を統計学的に解析した。

4. 研究成果

胃癌において、TFF1 発現がメチル化によって制御されており、さらには胃癌切除例において TFF1 低発現例 (メチル化されている症例) は高発現例と比較して有意に深達度が深く、予後不良であることを明らかとした。(Int J Oncol 2013)

以上の内容は、「胃癌のバイオマーカーとしての DNA メチル化の現状と今後の展望」についてのレビューにも記載した。(World J Gastroenterol 2014)

さらに、大腸癌切除例において、TFF3 高発現例は遠隔転移を有する頻度が高く予後不良であること、また根治切除を行っても早期に遠隔転移再発

しやすいことを報告した。(Int J Oncol 2015)

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 2件)

1. Nakamura J, Tanaka T, Kitajima Y, Noshiro H, Miyazaki K.
Methylation-mediated Gene Silencing as Biomarkers of Gastric Cancer : A Review.
World J Gastroenterol 2014; 20: 11991-2006. 査読有
2. Morito K, Nakamura J, Kitajima Y, Kai K, Tanaka T, Kubo H, Miyake S, Noshiro H.
The value of TFF3 expression in predicting the long-term outcome and early recurrence of colorectal cancer.
Int J Oncol 2015; 46: 563-8. 査読有

[学会発表](計 3件)

- (1) 第 113 回 日本外科学会
胃癌における TFF1 のメチル化と浸潤および生存への影響
中村淳ほか
2013 年 4 月 11 日 ~ 13 日
福岡国際会議場ほか(福岡)
- (2) 第 114 回 日本外科学会
大腸癌の予後マーカーとしての TFF3 発現に関する検討
中村淳ほか
2014 年 4 月 3 日 ~ 5 日

国立京都国際会館ほか(京都)

(3) 第 73 回 日本癌学会

The value of TFF3 expression in predicting the long-term outcome and early recurrence of colorectal cancer

Nakamura J, et al.

2014 年 9 月 25 日 ~ 27 日

パシフィコ横浜(神奈川)

[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]

ホームページ等

(1) World Biomedical Frontiers (Cancer)

ISSN: 2328-0166 Mar. 2014

Loss of trefoil factor 1 (TFF1) is regulated by DNA methylation and is an independent predictive factor for a poor survival in advanced gastric cancer

<http://biomedfrontiers.org/cancer-2014-3-2/>

(2) MDLinx (Oncology)

Methylation-mediated Gene Silencing as Biomarkers of Gastric Cancer : A Review

<http://www.mdlinx.com/oncology/news-article.cfm/5551241/gastric-cancer-methylation-biomarker-early-detection>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

中村淳 (Jun Nakamura)
佐賀大学・医学部・助教
研究者番号 : 60404175

(2)研究分担者

()

研究者番号 :

(3)連携研究者

()

研究者番号 :