

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25870072

研究課題名(和文) REG1Aが化学放射線療法感受性マーカーとして働くメカニズムの解明とその増感誘導

研究課題名(英文) Elucidation of a mechanism of REG1A works as a chemoradiosensitivity marker in esophageal squamous cell cancer and its intensity

研究代表者

佐藤 雄亮 (Sato, Yusuke)

秋田大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：10431628

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：REG1A発現は胃癌、大腸癌、乳癌、肺癌、膵癌、肝癌で進行度と予後不良に関わる因子であることが報告されている。一方で、我々はこれまで複数の論文で食道扁平上皮癌においてREG1A発現は化学放射線療法の感受性マーカーとなり得ることを報告してきた。今回の研究ではREG1AはJNK経路およびERK経路を介してc-Junを活性化して食道扁平上皮癌細胞の放射線感受性を増強していることを明らかにした。さらにREG1AはIL-1βおよびp38MAPK経路を活性化してPD-L1発現を増強し癌細胞の免疫寛容を引き起こしている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that REG1A expression is correlated with advanced stage and poor prognosis in cancers of gastric, colon, breast, lung, pancreas and liver. On the other hand, we have reported that REG1A expression status has the potential to be a highly reliable and clinically useful chemoradiosensitivity marker in patients with advanced thoracic esophageal squamous cell carcinoma. In the present study, we elucidated that REG1A activates c-Jun via the JNK and ERK pathway, thereby enhancing radiosensitivity in esophageal squamous cell cancer. Moreover, we also found that REG1A plays a key role in the upregulation of PD-L1 and that its activities may also include induction of IL-1β and regulation of the p38 MAPK signaling pathway.

研究分野：食道癌

キーワード：食道癌 化学放射線 感受性マーカー

1. 研究開始当初の背景

進行食道癌は難治性であるが、分子マーカーを用いた個別化治療が導入できれば予後、QOL 改善が期待される。我々はこれまでの臨床研究の結果から、食道癌における REG1A 遺伝子の化学放射線療法感受性マーカーとしての意義を明らかにしてきた。しかし REG1A 遺伝子が化学放射線療法感受性マーカーとして働くメカニズムは明らかではなく、臨床応用に広く展開するために最も必要とされる部分であった。

2. 研究の目的

REG1A 遺伝子が化学放射線療法感受性マーカーとして働くメカニズムの解明とその増感誘導方法を見出すこと

3. 研究の方法

これまでに cell bank から入手した 16 種類の食道癌細胞株 (扁平上皮癌 14 種、腺癌 2 種) を用いて REG1A 遺伝子発現とこれらの癌関連遺伝子との発現が cDNA マイクロアレイの結果と適合するかどうかを定量 PCR、Western blotting 等の手法を用いて検証した。

cDNA マイクロアレイでピックアップされた癌関連遺伝子は、REG1A 高発現食道扁平上皮癌細胞株で増強している遺伝子 (MKP5、BNIP3 など 4 種) 減弱している遺伝子 (JNK3、CLCA2 など 11 種) 計 15 種類あるので、この中から REG1A 遺伝子発現と関連が深いと思われる遺伝子を 3,4 つに絞り込む。

進行食道癌患者 177 例の主病巣パラフィンブロックから作製した組織マイクロアレイを用いて、手術 + 術後補助化学療法を受けた群で今回ピックアップされた癌関連遺伝子の発現の程度が予後に関わるかどうかを解析した。

4. 研究成果

cDNA マイクロアレイでピックアップされた癌関連遺伝子は MAPK に関係しているものが多く含まれていたため MAPK に注目した。REG1A 高発現細胞株では低発現細胞株に比べて JNK 経路および ERK 経路が活性化されており、さらに c-Jun も活性化されており、このカスケードが食道扁平上皮癌細胞の放射線感受性を増強している可能性が示唆された。さらに REG1A は IL-1B および p38MAPK 経路を活性化して PD-L1 発現を増強し癌細胞の免疫寛容を引き起こしてい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 6 件)

以下全て査読あり

Novel Candidate Biomarkers of Chemoradiosensitivity in Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review.

Sato Y, Motoyama S, Saito H, Minamiya Y. Eur Surg Res. 2016;56(3-4):141-53.

CXCL10 Expression Status is Prognostic in Patients with Advanced Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma.

Sato Y, Motoyama S, Nanjo H, Wakita A, Yoshino K, Sasaki T, Nagaki Y, Liu J, Imai K, Saito H, Minamiya Y. Ann Surg Oncol. 2016 Mar;23(3):936-42.

Salvage esophagectomy under bilateral thoracotomy after definitive chemoradiotherapy for aorta T4 thoracic

esophageal squamous cell carcinoma:
Report of a case.

Nagaki Y, Sato Y, Motoyama S, Yoshino K,
Sasaki T, Wakita A, Imai K, Saito H,
Minamiya Y.

Int J Surg Case Rep. 2015;8C:76-80.

REG I activates c-Jun through MAPK
pathways to enhance the radiosensitivity
of squamous esophageal cancer cells.

Wakita A, Motoyama S, Sato Y, Koyota S,
Usami S, Yoshino K, Sasaki T, Imai K, Saito
H, Minamiya Y.

Tumour Biol. 2015 Jul;36(7):5249-54.

REG I PROMOTES PD- L1 EXPRESSION IN
ESOPHAGEAL CANCER CELLS

Wakita A, Motoyama S, Sato Y, Koyota S,
Yoshino K, Sasaki T, Imai K, Saito H and
Minamiya Y. Akita J Med. 2014;41:121-128.

REG1A expression status suggests
chemosensitivity among advanced thoracic
esophageal squamous cell carcinoma
patients treated with esophagectomy
followed by adjuvant chemotherapy.

Sato Y, Motoyama S, Nanjo H, Ito S, Yoshino
K, Sasaki T, Kuribayashi K, Nagaki Y, Imai
K, Saito H, Minamiya Y, Ogawa J.

Ann Surg Oncol. 2013 Sep;20(9):3044-51.

〔学会発表〕(計7件)

REG1AはMAPK経路を介しc-Junを活性化し
食道扁平上皮癌細胞の放射線感受性を増強
させる

脇田晃行 本山悟 佐藤雄亮 吉野敬
佐々木智彦 齊藤元 南谷佳弘

第116回日本外科学会定期学術集会2016年4
月14日

Stage / 食道扁平上皮癌に対する
NACRT+Sの治療成績

佐藤雄亮 本山悟 吉野敬 佐々木智彦
脇田晃行 劉嘉嘉 南谷佳弘

第68回日本胸部外科学会学術集会2015年10
月18日

Stage / 食道癌に対する術前化学放射
線療法+手術の短期および長期治療成績

佐藤雄亮 本山悟 吉野敬 佐々木智彦
脇田晃行 劉嘉嘉 長岐雄志 南谷佳弘

第70回日本消化器外科学会学術集会2015年
7月16日

ワークショップ1「Stage II、III食道癌に
対する治療戦略」

Stage / 食道癌に対するNAC+Sと
NACRT+Sの比較

佐藤雄亮 本山悟 吉野敬 佐々木智彦
脇田晃行 劉嘉嘉 南谷佳弘

第69回日本食道学会学術集会2015年7月3
日

食道扁平上皮癌における化学放射線療法
感受性マーカーREG Iを指標とした個別化治
療

佐藤雄亮 本山悟 吉野敬 佐々木智彦
脇田晃行 長岐雄志 南谷佳弘

第69回日本消化器外科学会学術集会2014年
7月17日

シンポジウム 6「消化器癌に対する個別化治療」

Stage II、III 食道癌における術後補助化学療法感受性マーカーとしての REG1A の有用性

佐藤雄亮 本山悟 吉野敬 佐々木智彦
脇田晃行 長岐雄志 南谷佳弘

第 68 回日本食道学会学術集会 2014 年 7 月 3 日

ワークショップ 1「CRT・化学療法が著効する Stage II、III 食道癌の特徴」

食道癌化学放射線療法感受性マーカー REG1A の術後補助化学療法における有用性

佐藤雄亮 本山悟 南条博 伊藤智 吉野敬 佐々木智彦 栗林邦明 長岐雄志 今井一博 斎藤元 南谷佳弘 小川純一

第 114 回日本外科学会定期学術集会 2013 年 4 月 12 日

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 雄亮 (SATO, Yusuke)

秋田大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号: 10431628

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: