

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25870638

研究課題名(和文) ヒストンメチル基置換酵素 SETD8 を標的とした肝細胞癌の新規分子標的治療薬の開発

研究課題名(英文) Discover of histone methyltransferase SETD8-targeting therapy for HCC patients.

研究代表者

速水 晋也 (Hayami, Shinya)

和歌山県立医科大学・医学部・学内助教

研究者番号：00468290

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000 円

研究成果の概要(和文)：当研究室が有している110例の肝細胞癌サンプル(手術標本)を用い、免疫組織学的検討を行ってタンパクレベルでのSETD8の発現を検討した。

SETD8陽性群は陰性群と比較して、1年全生存率・1年無再発生存率においてもSETD8陽性群で不良である傾向が見られた($P=0.039$)。このことよりSETD8が陽性である肝細胞癌では、早期再発をきたし、さらに予後に関与していることが判明した。その理由として、肝細胞癌の分化度に関わっていることが考えられ、SETD8陽性群では陰性群と比較して、低分化であることが判明し($P<0.01$)、関連が示唆される。

研究成果の概要(英文)：Recent studies have revealed that epigenetic chromatin modification is a major regulator of eukaryotic gene expression, and aberrant epigenetic alterations of gene expression contribute to human carcinogenesis. In this study, we check the expression level of SETD8 in hepatocellular carcinoma (HCC). The expression profile of SETD8 by immunohistochemical analysis was examined in 110 HCC patient clinical samples which we resected in Wakayama Medical University Hospital. There were 53 patients for positive and 57 patients for negative. In 1-year recurrence free survival and overall survival, patients with SETD8 positive had a worse prognosis than those with SETD8 negative ($p = 0.039, 0.011$, respectively). These findings indicated that SETD8 is related to the mechanism of early HCC recurrence. Further functional studies will help to confirm SETD8 as an ideal molecular-targeting therapy for HCC patients.

研究分野：肝臓外科学

キーワード：肝細胞癌 メチル化 SETD8

1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌は世界で5番目の死因となる癌腫であり、特に日本を含めた東アジア地域でその発生が多い。肝細胞癌は治癒切除を施行できても高率に再発を来し、次第に治療に難渋していく症例が多い。2009年5月にはmutikinase inhibitorであるソラフェニブが肝細胞癌に対して承認を受け臨床応用されているが、肝細胞癌の発生・再発を十分に制御できている状態とは言い難い。そこで今回われわれは肝細胞癌を制することを悲願とし、タンパクメチル化に焦点を当て、methyltransferase/demethylase inhibitorを機序とした新規分子標的治療薬の開発を目指し研究を行うこととした。

2. 研究の目的

本研究ではSETD8によるメチル化をターゲットとした、新しい分子標的治療薬の開発を行い、臨床応用することを最大の目的とし、SETD8高発現が肝細胞癌において果たす臨床的意義の解明ならびにその結果に基づいた臨床的意義に基づいた機能解析を行う。

3. 研究の方法

当研究室が有している肝細胞癌サンプル(手術標本)を用い、免疫組織学的検討を行ってタンパクレベルでのSETD8の発現をチェックする。再発/転移・予後との相関等を中心に統計学的解析を行い、SETD8高発現が肝細胞癌において果たす臨床的意義を解明する。

3. 研究成果

<肝細胞癌におけるSETD8発現解析>

抗SETD8抗体を用いてHuh7・SNU475といった肝細胞癌細胞株に対し免疫染色を行ったところ、非常に強い発現が見られた(図1A・B)。正常組織におけるmRNAレベルの

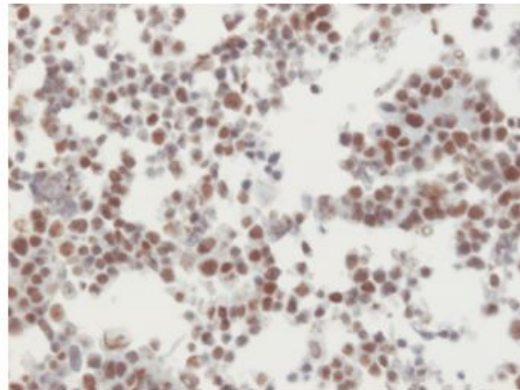
発現は非常に低いものであることを確認している。

SETD8特異的siRNAを癌細胞株に処理すると、コントロールと比較して統計学的有意に発現低下が見られた。

(Takawa M, Hayami S et al. Can Res. 2012 Jul; 72(13): 3217-27.)

以上3要件を満たすことより、SETD8が肝細胞癌をターゲットとした新規分子標的治療薬として、理想的なターゲットである可能性を有していることを確認した。

HuH7



SNU475

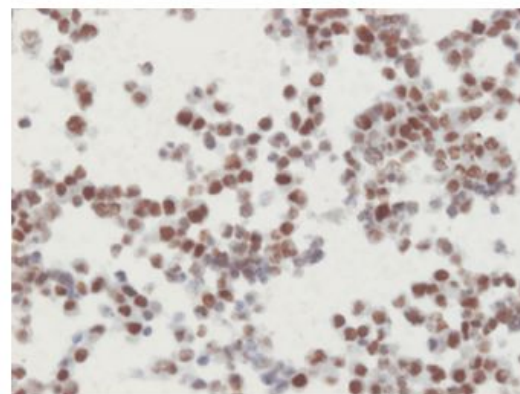


図1 肝細胞癌細胞株を用いた免疫染色 (A) Huh7 (B) SNU475

<SETD8高発現が肝細胞癌において果たす臨床的意義>

当科で手術を行った110例を用いて、免疫染色を行った。以前の報告を基に発現のスコアリングを行うと(Pathologe 1987; 8:138-40,

BJU international 2011; 109:459-465, Cancer 2011; 117:5121-5132)、陰性群 9 例、弱陽性群 48 例、強陽性群 53 例となり、SETD8 negative group (n=57)と SETD8 positive group(n=53)に分類し、その後の統計解析を行った。

患者因子として性別・年齢・アルコール摂取歴・B型肝炎/C型肝炎ウイルス感染歴に関して両群に統計学的有意差を認めなかった。

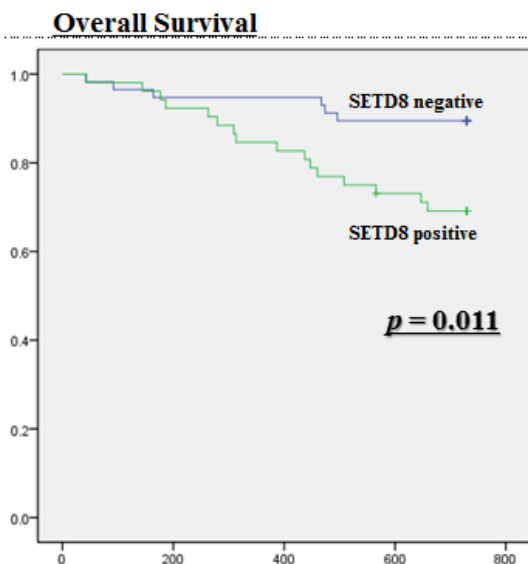
血液検査では両群に明らかな有意差を認めなかった。

腫瘍因子としては、腫瘍サイズ・腫瘍数・脈管浸潤の有無・臨床病期では両群に差を認めなかったが、分化度(高/中/低)では SETD8 positive group で有意に低いという結果が得られた。

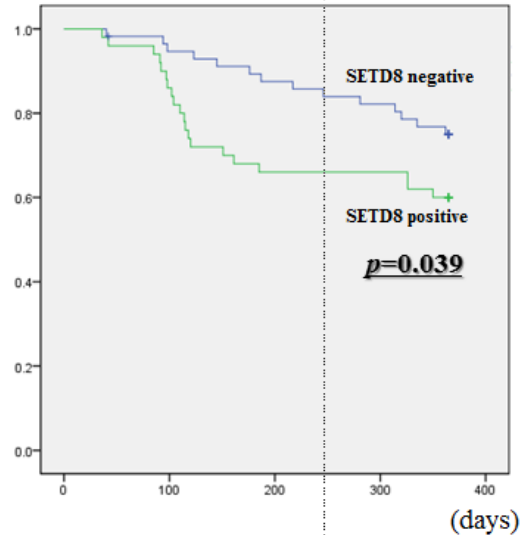
そこで生存解析を行ったところ、術後 1 年の全生存(図 2A)ならびに無再発生存(図 2B)において、SETD8 positive group では SETD8 negative group と比較して有意に生存率が不良であった(p=0.011, p=0.039)。

これらの結果より、SETD8 は肝細胞癌における予後不良因子であり、その原因として分化度が関わっている可能性が示唆された。

上記内容をまとめ、下記 5 における学会発表を行った。



Disease-free Survival



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 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

Overexpression of SETD8 promotes early recurrence in hepatocellular carcinoma.

Shinya Hayami, Masaki Ueno, Yoshinobu Shigekawa, Atsushi Miyamoto, Manabu Kawai, Seiko Hirono, Ken-ichi Okada, Motoki Miyazawa, Atsushi Shimizu, Yuji Kitahata,, Hiroki Yamaue

第 74 回日本癌学会学術総会, 2015.9, 名古屋

〔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

速水晋也 (Shinya Hayami)
和歌山県立医科大学 医学部 学内助教
研究者番号 : 00468290

(2)研究分担者

()

研究者番号 :

(3)連携研究者

()

研究者番号 :