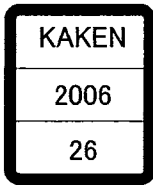


Clinical Significance of chemokines and its receptors in peritoneal carcinomatosis of gastric cancer

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-04-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Yasumoto, Kazuo メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00050577

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.





ヒト胃癌腹膜播種形成におけるケモカインと そのレセプター発現の臨床的意義

(課題番号：16591303)

平成16年度～平成17年度科学研究費補助金(基盤研究(C))

研究成果報告書

平成18年3月

研究代表者 **安本 和生**

(金沢大学がん研究所助手)

金沢大学附属図書館



0700-03198-7

研究概要

胃癌はわが国の癌死亡の中でいまだ上位を占め、とりわけ腹膜播種再発は再発症例の半数以上を占める最も予後不良な難治性の病態である。本病態の成立機序はいまだ不明であり、効果的な治療法も全く確立していない。そのため本病態形成の本質に関わる因子の同定とその制御が強く求められている。近年、乳癌・前立腺癌をはじめとして、当初白血球走化性因子として同定された因子、ケモカインが癌の臓器選択的転移に関与していることが報告され、転移現象を説明する新しい分子生物学的機序として注目を集めている。本研究では、ヒト胃癌腹膜播種成立におけるケモカインの果たす役割を明らかにすることを目的とした。

平成16年度(2004年度)は、まずヒト胃癌継代細胞数株を用いた *in vitro* の検討から開始した。ヒト胃癌細胞株におけるケモカインレセプターの発現の有無を RT-PCR 法を用いて検討した。その結果、胸腹膜播種由来の印環細胞癌や非充実性低分化型腺癌が、特異的選択的に CXCR4 mRNA を高発現し、一方で肝転移由来の分化型腺癌や充実型低分化型腺癌ではほとんど発現が認められないことが判明した。また、蛋白レベルでの発現をみる目的で細胞免疫染色を行い、mRNA 発現を反映して CXCR4 蛋白の高発現が確認された。本レセプターの生物活性の有無をみる目的で、唯一のリガンドである CXCL12 (SDF-1a) に対する遊走能・増殖能について検討した。その結果、CXCL12 (SDF-1a) 用量依存的に両生物活性を有することが明らかとなった。CXCR4 をほとんど発現しない細胞株では CXCL12 (SDF-1a) に対するそれら活性が全く認められず、CXCR4 のモノクローナル抗体の投与によって本活性が有意に抑制されることも確認した。また検索したヒト胃癌細胞株すべてに CXCL12 (SDF-1a) の発現は認められず、胃癌細胞自らにオートクライン的増殖機構は存在しないことが判明した。さらに、ヒト胃癌における転移の臓器選択性を検討する目的で、ヒト胃癌の転移頻度の高い臓器(正常組織)における CXCL12 (SDF-1a) の発現を RT-PCR 法ならびに免疫組織化学検査法を用いて検討した。その結果、CXCL12 (SDF-1a) は、肝臓やリンパ節にはほとんど発現が認められないが、興味深いことに、腹膜組織において恒常的に高発現が観察された。実際、癌性腹膜炎を発症したヒト癌性腹水中には平均 4.7 ng/ml の高濃度の CXCL12 (SDF-1a) が存在していることも判明した。本濃度は、CXCR4 発現ヒト胃癌継代細胞が CXCL12 (SDF-1a) に対して遊走ならびに増殖

金沢大学附属図書館



0700-03198-7

活性を示した濃度とも一致していた。次に、実際の臨床材料を用いて胃癌原発巣における CXCR4 レセプター発現と腹膜播種再発との関連性について遠隔転移を有する 49 例の Stage IV 症例（腹膜播種再発 33 例、肝臓転移 16 例）を対象に免疫組織学的に検討した。興味深いことに、臨床的にも胃癌原発巣における CXCR-4 発現と腹膜播種再発に統計学的に有意な関連が確認された。

以上の実験結果から、胃癌腹膜播種成立に CXCL12(SDF-1a)/CXCR-4 ケモカインリガンドレセプターシステムの関与が強く示唆された。これら本研究より得られた知見から、腹膜播種治療への臨床応用を図ることを目的に CXCR4 高発現ヒト胃癌細胞移植腹膜播種マウス Xenograft モデルを作成し、これを用いて CXCR4 の特異的阻害剤である AMD3100 投与による腹膜播種抑制効果について検討を行った。CXCR4 阻害剤投与により、コントロール群(PBS 投与)に比して、有意な腹水の減少ならびに明らかな腹膜播種巣の増殖抑制を確認した。

< 結語 > 臨床的に胃癌腹膜播種再発を起こしやすい低分化腺癌や印環細胞癌は、選択的に CXCR4 レセプターを高発現し、腹膜に高発現する唯一のリガンド CXCL12(SDF-1a)を介して腹腔内に遊走、腹膜上で増殖し、癌性腹水成立とともに腹水内においても増殖し腹膜播種を形成・進展させていくことが強く示唆された。CXCR4 レセプター阻害剤の腹腔内投与による腹膜播種抑制は、新たな分子標的治療として新しい治療コンセプトとなりうる可能性がある。

以上、本研究計画により得られた一連の成果は、胃癌腹膜播種成立にケモカイン CXCL12(SDF-1a)/CXCR4 リガンド・レセプターシステムが深く関与することを強く示唆し、実際のヒト臨床材料を用いた免疫組織学的検討においても胃癌原発巣における CXCR4 発現と腹膜播種成立の有意な関連性が確認されたことで、臨床的にも裏付けがなされた研究結果と考えられる。胃癌腹膜播種成立の本質に関わる因子ならびに機序に、ケモカイン CXCL12(SDF-1a)/CXCR4 リガンド・レセプターシステムが関与する可能性を強く示している。さらに、治療実験としてのマウスモデルを用いた検討で、CXCR4 阻害剤投与による腹膜播種抑制は、進行胃癌の腹膜播種再発予防につながる画期的な分子標的治療法となり、胃癌治療の新たなコンセプトの確立、臨床応用へ発展する可能性があり、その意義は大きい。

研究代表者 安本 和生
(金沢大学がん研究所 助手)

研究組織

研究代表者：安本 和生（金沢大学がん研究所 助手）
研究分担者：高橋 豊（金沢大学がん研究所 助教授）
研究協力者：小泉 桂一（富山大学 和漢薬研究所 病態生化 助手）
 済木 育夫（富山大学 和漢薬研究所 病態生化 教授）
 川島 篤弘（金沢医療センター 臨床検査科）
 義江 修（近畿大学 細菌学 教授）

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 16 年(2004)年度	1,000	0	1,000
平成 17 年(2005)年度	800	0	800
総計	1,800	0	1,800

研究発表

I. 発表論文

- 1) 安本和生, 磨伊正義: 癌転移と臓器特異性 癌転移-基礎と臨床アップデート 日本臨床 61(8):24-29, 2003
- 2) Takahashi Y, Kitakata H, Hirano K, Yamashita K, Yasumoto K, Omote K, Minamoto T, Mai M: Apilot study of low dose, divided MTD of CPT-11 on 21 consecutive patients with metastatic colorectal or gastric cancer. *Surgery Today* 34:246-250, 2004
- 3) 磨伊正義、渡辺美智夫、表 和彦、安本和生、高橋 豊、源 利成: 胃癌の時代的変遷と将来展望-胃癌の外科的治療の現況と将来 胃と腸 40(1): 84-93, 2005
- 4) Takahashi Y, Yasumoto K, Mai M: Chemotherapy under cachectic conditions and the possibility of cachexia-controlled chemotherapy.

Oncology Reports 14:135-140, 2005

- 5) Yasumoto K, Takahashi Y, Mai M and Kawashima A: Meningeal carcinomatosis preceded by a rapid increase in serum CA19-9 levels in a patient with breast cancer. *Int J Clin Oncol* 10:276-280, 2005
- 6) Yasumoto K, Koizumi K, Kawashima A, Saitoh Y, Arita Y, Shinohara K, Minami T, Nakayama T, Sakurai H, Takahashi Y, Yoshie O, and Saiki I: Role of CXCL12 in Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Cancer. *Cancer Res* 66:2181-2187, 2006

II. 学会発表

- 1) 高橋 豊、山下 要、北方秀一、安本和生、磨伊正義：治癒切除不能膵癌における tumor dormancy を目指した新しい治療戦略-weekly Gemcitabine の個別化最大継続可能量による治療成績 第 103 回日本外科学会総会 2003 年 6 月 4 日-6 日 札幌
- 2) 安本和生、松尾光浩、金田敦子、磨伊正義、済木育夫：ヒト大腸癌同所性移植自然転移モデルを用いた転移関連因子群の解析 第 12 回日本がん転移学会総会 2003 年 6 月 27 日-28 日 金沢
- 3) 安本和生、松尾光浩、金田敦子、磨伊正義、済木育夫：ヒト大腸癌自然転移モデル由来細胞株を用いた転移関連因子群の解析 第 58 回日本消化器外科学会総会 2003 年 7 月 16 日-18 日 東京
- 4) 安本和生、高橋 豊、磨伊正義、川島篤弘：大腸癌再発症例におけるリンパ節微小転移と VEGF-C 発現の検討：第 41 回日本癌治療学会総会 2003 年 10 月 22 日-24 日 札幌
- 5) 高橋 豊、北方秀一、山下 要、安本和生、表 和彦、源 利成、磨伊正義：2nd line における新しい用量設定法, individualized maximum repeatable dose (iMRD) の意義—胃癌における weekly paclitaxel による検討— 第 14 回北陸臨床腫瘍研究会 2003 年 7 月 19 日 金沢
- 6) Kazuo Yasumoto, Keiichi Koizumi, Ikuo Saiki, Osamu Yoshie, Yutaka Takahashi, Masayoshi Mai: Involvement of chemokine ligand/receptor system(SDF-1a/CXCR4) in the development of peritoneal metastasis of gastric carcinoma. The 3rd International Conference on Gastrointestinal Carcinogenesis (ICGC' 04), August

19-20, 2004, Sapporo, Japan.

- 7) 表 和彦、北方秀一、安本和生、高橋 豊、磨伊正義：当科での早期胃癌に対する腹腔鏡手術の検討：第 76 回日本胃癌学会総会 2004 年 3 月 4-6 日、米子
- 8) 高橋 豊、山下 要、北方秀一、安本和生、表 和彦、源 利成、磨伊正義：癌の個性、特にダブリングタイムからみた、肝転移の治療選択に関する検討：第 104 回日本外科学会総会 2004 年 4 月 7-9 日、大阪
- 9) 安本和生、北方秀一、山下 要、表 和彦、源 利成、高橋 豊：胃癌におけるケモカインレセプター発現の検討：第 104 回日本外科学会総会 2004 年 4 月 7-9 日、大阪
- 1 0) 安本和生、小泉桂一、済木育夫、高橋 豊、磨伊正義：腹膜播種形成能を有するヒト胃癌印環細胞株における CXCR4 発現の意義：第 13 回日本がん転移学会総会 2004 年 6 月 10-11 日、東京
- 1 1) 安本和生、小泉桂一、済木育夫、櫻井宏明、中山隆志、義江 修、川島篤弘、高橋 豊、磨伊正義：ヒト胃癌腹膜播種形成における SDF-1a/CXCR4 リガンド・レセプターシステムの関与：第 63 回日本癌学会総会 2004 年 9 月 29 日-10 月 1 日、福岡
- 1 2) 山下 要、北方秀一、安本和生、表 和彦、高橋 豊、源 利成：結腸癌に対する PSK 併用補助化学療法と b-catenin の発現：第 42 回日本癌治療学会総会 2004 年 10 月 27-29 日、京都
- 1 3) 表 和彦、北方秀一、山下 要、安本和生、高橋 豊、磨伊正義：当科における早期胃癌に対する腹腔鏡手術の検討：第 26 回北陸内視鏡外科研究会 2004 年 1 月 17 日、金沢
- 1 4) 北方秀一、高橋 豊、山下 要、安本和生、表 和彦、源 利成、磨伊正義：肝転移を伴う小腸 GIST 症例に対する Gleevec の使用経験：第 256 回北陸外科学会 2004 年 2 月 28 日、金沢
- 1 5) 山下 要、北方秀一、安本和生、表 和彦、高橋 豊、源 利成：結腸癌におけるベータ・カテニンの発現と 5-FU+PSK の併用補助療法の効果との相関：第 8 回石川大腸癌研究会 2004 年 4 月 17 日、金沢
- 1 6) 表 和彦、北方秀一、山下 要、安本和生、高橋 豊：5mm 径 LigaSure V を用いた LADG の経験：第 27 回北陸内視鏡外科研究会 2004 年 7 月

31日、金沢

- 17) 北方秀一、山下 要、安本和生、表 和彦、源 利成、高橋 豊: Tailored CPT-11+TS-1 療法により組織学的 CR が得られた進行胃癌の一例: 第 6 回金沢 CPT-11 研究会 2004 年 8 月 28 日、金沢
- 18) Kazuo Yasumoto, Shuichi Kitakata, Kaname Yamashita, Kazuhiro Omote, Yutaka Takahashi, Atsuhiko Kawashima: Involvement of chemokine ligand/receptor system (SDF-1a/CXCR4) in the development of peritoneal metastasis of gastric carcinoma. The 6th International Gastric Cancer Congress. May 4-7, 2005, Yokohama, Japan.
- 19) 安本和生、北方秀一、山下 要、表 和彦、源 利成、高橋 豊、川島篤弘: 胃癌腹膜播種形成におけるケモカインレセプターCXCR4 発現とそのリガンド SDF-1a の果たす役割: 第 105 回日本外科学会定期学術集会 2005 年 5 月 11-13 日、国際会議場、名古屋
- 20) 安本和生、小泉桂一、済木育夫、川島篤弘、高橋 豊: 胃癌におけるケモカインレセプターCXCR4 発現が腹膜播種形成に関与する: 第 14 回日本がん転移学会総会 2005 年 6 月 2-3 日、千里ライフサイエンスセンター、大阪
- 21) 安本和生、北方秀一、山下 要、表 和彦、高橋 豊: スキルス胃癌の分子生物学的解析から分子標的治療へ向けた新たな取り組み 第 60 回日本消化器外科学会定期学術総会 2005 年 7 月 20-22 日 東京
- 22) 安本和生、小泉桂一、櫻井宏明、済木育夫、中山隆志、義江 修、川島篤弘、高橋 豊、磨伊正義: Chemokine Receptor CXCR4 発現胃癌が腹膜播種形成に関与する: 第 64 回日本癌学会学術総会 2005 年 9 月 14-16 日、札幌
- 23) 高橋 豊、安本和生、磨伊正義: 悪液質状況下での化学療法 Cachexia-controlled chemotherapy の可能性 第 64 回日本癌学会学術総会 2005 年 9 月 14-16 日、札幌

Ⅲ. 出版物 ならびに 研究成果による工業所有権の出願・取得状況

該当なし