

162. 胃癌オルガノイドを用いた抗癌剤耐性機序の解明

藏重 淳二

*熊本大学 医学部附属病院 消化器外科学

Key words : 胃癌, コラーゲン, DDR2, PLOD2

緒 言

スキルス胃癌の終末期像といえる腹膜播種転移機序については未知な部分が多く、有効な予防法や治療法の確立のためにその分子メカニズムの解明が待たれる。腹膜播種転移をはじめとする切除不能進行胃癌症例を対象とし、化学療法により非治癒因子である遠隔転移が消失または縮小して完全切除を期待でき、治療方針が外科治療に変わることを Conversion therapy と呼ぶ。しかしながら、Conversion therapy を目指した症例の中には、化学療法が初期より無効である症例や、初期は治療が有効であるものの治療に対し徐々に耐性を来たす症例があるのが事実である。よって、化学療法前に Conversion therapy が可能な症例かどうかを予測できる新規バイオマーカーを同定することは、不必要な化学療法への暴露を防ぐためにも重要である。

現在われわれは胃癌腹膜播種モデルマウスを作製し、細胞生物学、実験動物学的視点より胃癌腹膜播種について研究を行っている。このモデルマウスは、上述の腹膜播種転移の過程を表現しており、その解析によって、腹膜播種転移の機序や治療抵抗性などの原因を解明できると考えている。

方 法

我々は、胃癌腹膜播種モデルマウスを作製し、胃癌腹膜播種に関係する遺伝子の検索を行い、最終的に3種類の遺伝子について注目している。現在、これらの遺伝子群が胃癌腹膜播種の化学療法抵抗性に関係していないか鋭意検討中である。

胃癌における Conversion therapy の手術介入の意義は、一定のコンセンサスがいまだ得られていないのが現状ではあるが、当教室においても化学療法により遠隔転移が消失し、Conversion therapy が可能となった症例を数多く経験し、長期予後を得てきた。

我々は、まず胃癌腹膜播種モデルマウスの作製を行い、臨床検体での遺伝子との比較により胃癌腹膜播種に関連のある遺伝子について表の通り同定した。我々は、これらの遺伝子のうち抗癌剤耐性との関連がある3つの遺伝子について考察を行った。

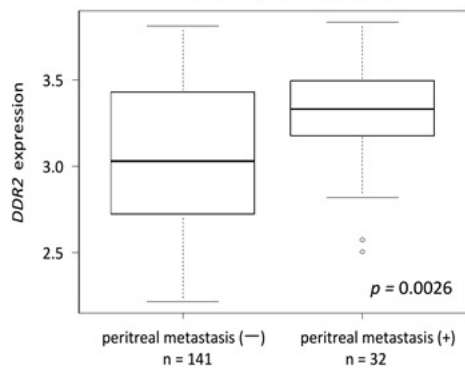
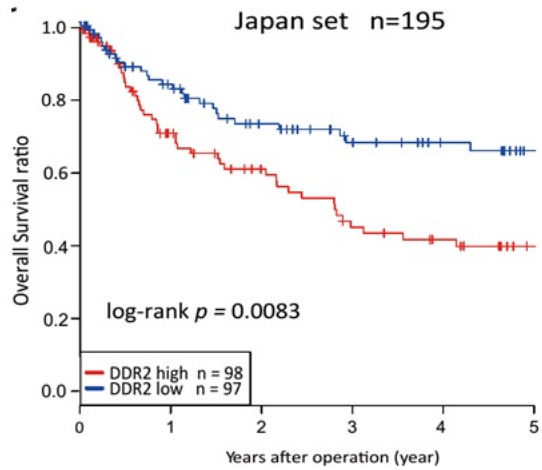
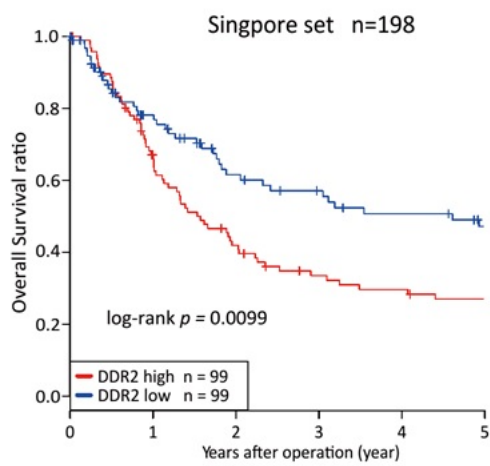
表 1. 抗癌剤耐性との関連がある 3 つの遺伝子

gene symbol	gene name	fold change (log2)	OS p-value
HDGFRP3	hepatoma-derived growth factor, related protein 3	8.75	0.0168
GFPT2	glutamine-fructose-6-phosphate transaminase 2	7.54	0.0181
CXCR7	chemokine (C-X-C motif) receptor 7	7.41	0.0127
GJA1	Gap Junction Protein, Alpha 1	7.11	0.0404
GIMAP5	GTPase, IMAP family member 5	6.06	0.00299
TRPC1	Transient Receptor Potential Cation Channel, Subfamily C, Member 1	5.97	0.0071
PLOD2	procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2	5.52	0.0002
DDR2	discoidin domain receptor tyrosine kinase 2	4.95	0.0099
FERMT2	fermitin family member 2	4.50	0.0311
SERPINE2	Serpin Peptidase Inhibitor, Clade E2	4.74	0.0005
CALD1	caldesmon 1	4.16	0.0006
FGFR1	fibroblast Growth Factor Receptor 1	4.03	0.0194
GLI1	GLI Family Zinc Finger 1	3.76	0.0480
MAP1A	microtubule-Associated Protein 1A	3.30	0.0360
DZIP1	DAZ Interacting Zinc Finger Protein 1	3.24	0.0089
RGS4	regulator of G-protein signaling 4	3.09	0.0003
SPON2	Spondin 2	3.09	0.0191
PALLD	Palladin, Cytoskeletal Associated Protein	2.84	0.00485
VCAN	versican	2.71	0.0054
CNTNAP1	contactin Associated Protein 1	2.70	0.0478
LTBP1	latent Transforming Growth Factor Beta Binding Protein 1	2.64	0.0027
MYL9	myosin9	2.47	0.0019

結 果

1. Discoidin domain receptor 2 (DDR2)

コラーゲンのレセプターである Discoidin domain receptor 2 (DDR2) は、胃癌腹膜播種の患者で高発現しており、胃癌部で高発現している症例は有意に予後が不良であった (図 1)。



Factors	Tumor high expression (n=98)		Tumor low expression (n=97)		p value
	number	%	number	%	
Peritoneum metastasis					
absent	76	77.6	87	89.7	0.032
present	22	22.4	10	10.3	

図1. DDR2の発現と胃癌の予後との関連

また、胃癌細胞株で、DDR2の発現を抑制させると、増殖能、浸潤能、遊走能いずれも低下した（図2）。

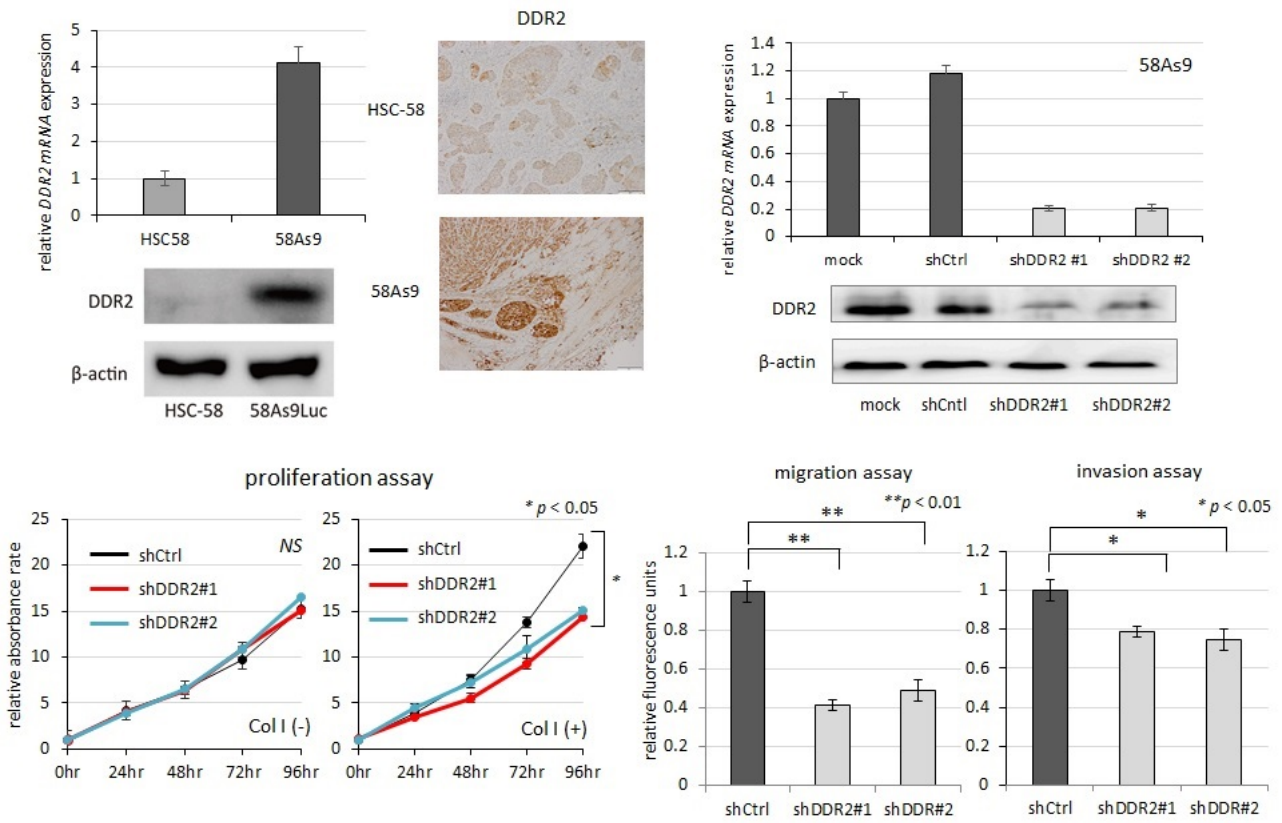


図2. DDR2 の発現を抑制した場合の増殖能・浸潤能・遊走能の変化

この発現が低下した細胞株をマウスの胃に移植すると腹膜播種転移が有意に低下した (図3) [1\)](#)。

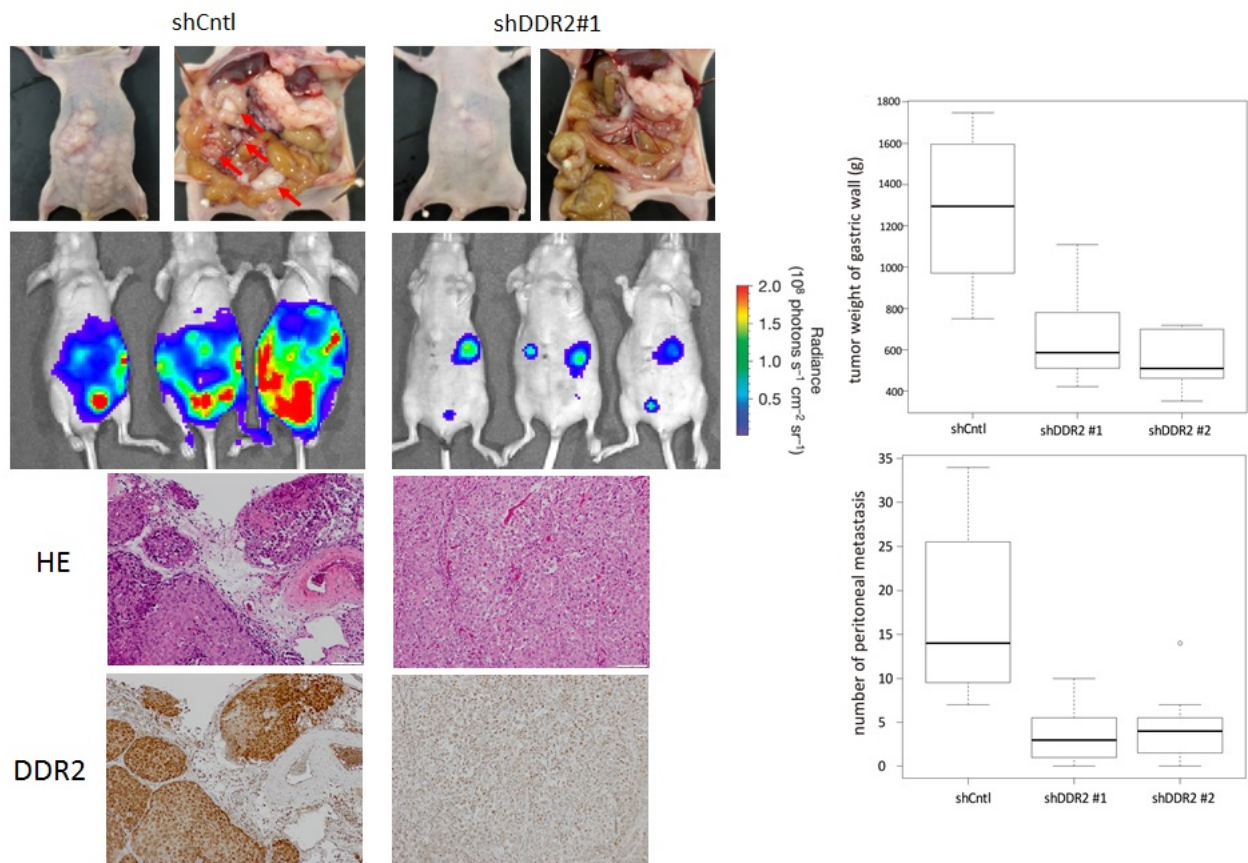


図3. DDR2 の発現抑制と腹膜播種の変化

2. Procollagen lysyl hydroxylase 2 (PLOD2)

Procollagen lysyl hydroxylase 2 (PLOD2) は、低酸素条件下でコラーゲン形成に関わる。DDR2 と同様に、胃癌部で PLOD2 高発現している症例は有意に予後が不良であった (図4)。

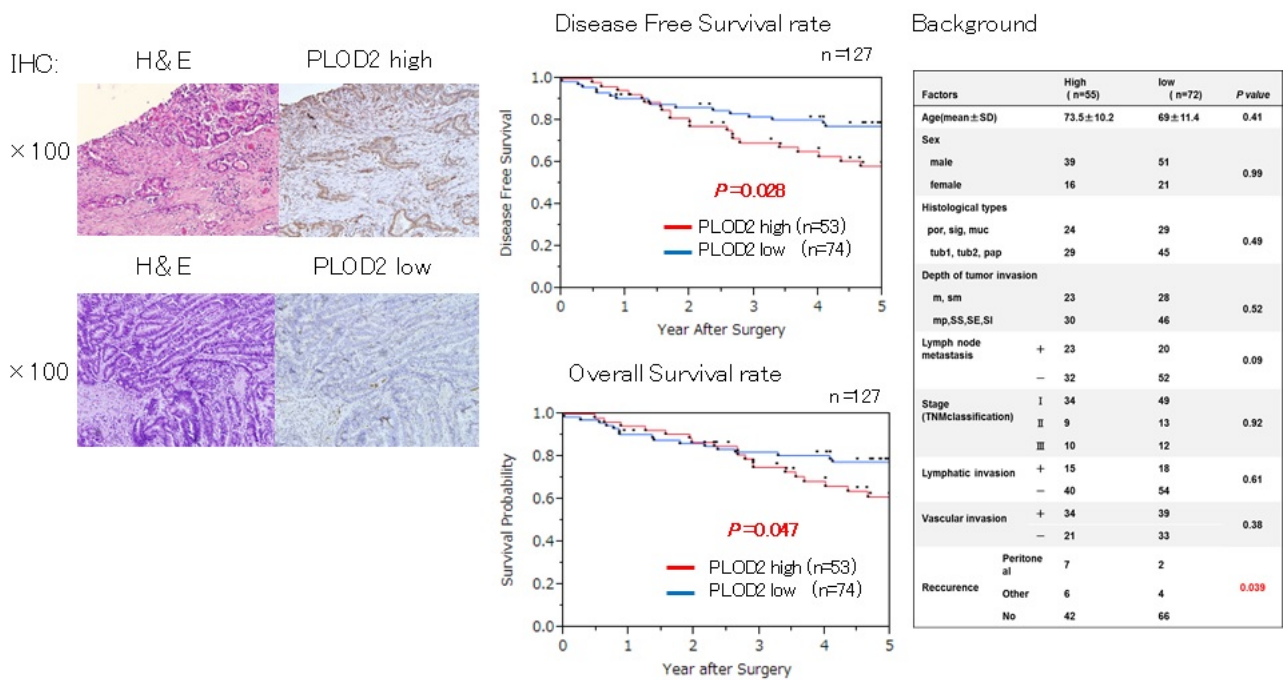


図4. PLOD2の発現と胃癌の予後との関連

3. Serpin Family E Member 2 (SERPINE2)

Serpin Family E Member 2 (SERPINE2) は、癌において浸潤と転移にかかわっているという報告があり、胃癌深部でSERPINE2が高発現している症例は、腹膜播種再発において予後不良であった (図5)。

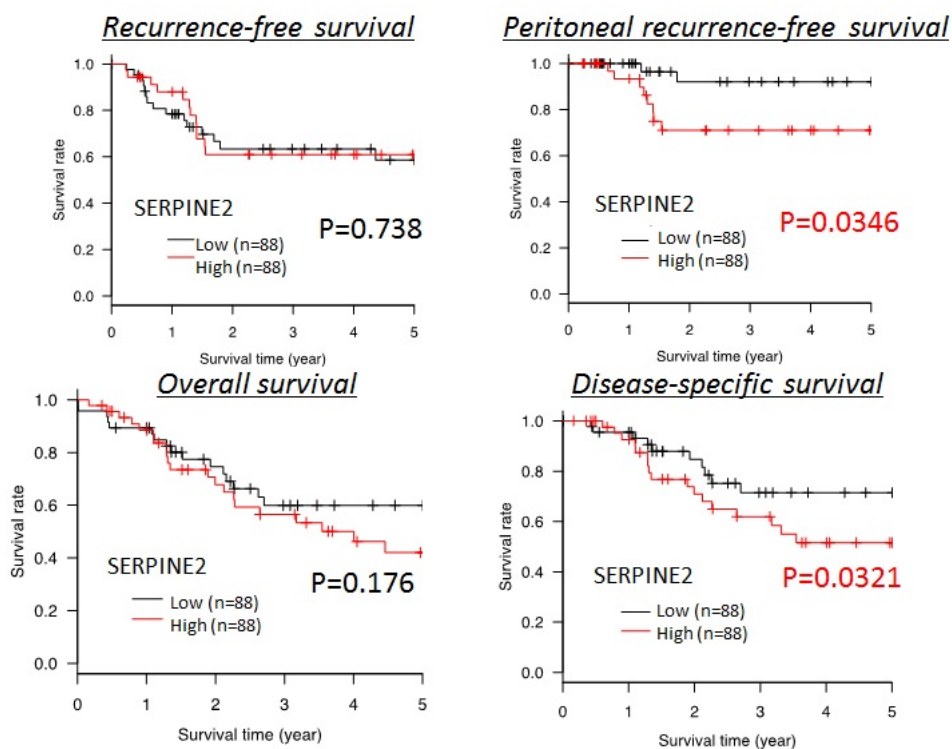


図 5. SERPINE2 の発現と胃癌の予後との関連

現在、PLOD2 および SERPINE2 について、胃癌細胞株ならびに癌腹膜播種モデルマウスを用いて機能解析を行っている。

考 察

我々は、胃癌腹膜播種モデルマウスを用いて、胃癌腹膜播種に関連のある遺伝子について考察を行った。現在までに3つの遺伝子について胃癌腹膜播種との関連性について意義の検討を行っている。また、スキルス胃癌の終末期像といえる腹膜播種転移においては抗癌剤について耐性を示すことが多く有効な予防法や治療法の確立のためにその分子メカニズムの解明が待たれる。現在、播種の機序の解明とともにその耐性メカニズムについても鋭意研究中であり、その結果については追って報告したい。

共同研究者

本研究の共同研究者は、熊本大学大学院消化器外科講座の黒田大介および清住雄希である。

文 献

- 1) Kurashige J, Hasegawa T, Niida A, Sugimachi K, Deng N, Mima K, Uchi R, Sawada G, Takahashi Y, Eguchi H, Inomata M, Kitano S, Fukagawa T, Sasako M, Sasaki H, Sasaki S, Mori M, Yanagihara K, Baba H, Miyano S, Tan P, Mimori K. Integrated Molecular Profiling of Human Gastric Cancer Identifies DDR2 as a Potential Regulator of Peritoneal Dissemination. *Sci Rep.* 2016 Mar 3;6:22371. doi: 10.1038/srep22371.