

食道癌の診療向上のための分子遺伝学および分子疫学的研究
Study of molecular genetics, and molecular
epidemiology for developing treatment of esophageal cancer

森 正樹 (Masaki Mori)

九州大学・生体防御医学研究所・教授



研究の概要

食道進行癌は治療抵抗性で予後不良である。治療成績向上のためには食道癌の発生、進展および治療感受性に関わる因子を総合的、俯瞰的に明らかにすることが重要である。このために本研究では下図に示すように明らかにすべき三つのテーマを掲げ、多数例を用いて三位一体方式の総合的解析を行う。

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床・消化器外科学

キーワード：食道癌、分子遺伝学、宿主、環境、腫瘍、マイクロアレイ

1. 研究開始当初の背景・動機

現在までの食道癌の研究報告は少数例を用いて一テーマを一方法で解析したものが多。たとえば食道癌発生に関わる因子を100例規模で疫学要因のみで調べることなどである。遺伝子多型、遺伝子発現、疫学の3つの観点（三位一体方式と呼称する）から、1600例規模の多数例を用いて包括的に調べた研究はなく、このような観点から研究を実施したい。

2. 研究の目的

食道癌の発生・進展・転移に強く関連する1) 遺伝子多型、2) 発現遺伝子、3) 生活習慣、および4) 抗癌剤適用を適正に運用するための遺伝子多型、遺伝子発現、および生活習慣等である。

3. 研究の方法

1) 生活習慣調査のために16ページのアンケートを作製し食道癌患者、対照者各800例合計1600例を目標とする、2) 食道癌患者、対照者から末梢血を採取し、リンパ球からDNAを採取し遺伝子多型を解析する、3) 手術を受けた患者からは癌組織からDNA、RNAを抽出する。

4. これまでの成果

1). 食道癌発癌要因解析および、2). 転移・再発因子の遺伝子多型解析と遺伝子発現解析

九州大学を含む6施設すべてにおいて各施設内倫理委員会の申請・承認を受け研究が開始し症例の確保に努めた。本研究がこれまで世界的にも例のない、かつ最大の特徴である総数1600例（うち800例の食道癌患者、800例の対照者）からの16ページに及ぶアンケートによる生活習慣調査、また末梢血からの遺伝子多型を実施するために、各施設は症例数確保に昨年同様全力を注いだ。

対照者は主に九州大学が中心に症例を集め、目標の800例以上のアンケート及び採血を実施した。食道癌患者からは、合計854例のアンケート及び採血を実施した。アンケート結果の一部として、男性において喫煙、飲酒、加齢、運動が食道癌罹患に関与するが、女性は喫煙のみが関与し上記他の因子は食道癌罹患には関与しないことが示

された。手術を受けた患者からの標本採取は合計 154 例が得られた。その癌部・非癌部からは凍結切片を作製し microdissection を実施し、厳密に癌部だけの採取を実施した。採取した癌部より mRNA を抽出し網羅的遺伝子発現を解析するためにマイクロアレイを実施した。これまでの中間解析において、癌部で有意に高発現している遺伝子群 (324 遺伝子)、また低発現している遺伝子群 (743 遺伝子) を同定した。また、DNA を抽出し CGH アレイを実施した。

3). 抗癌剤感受性に関わる遺伝子多型解析 (発現解析)

手術後の補助化学療法治療患者および再発食道癌患者からアンケートおよび採血を実施した。これらの症例サンプル (末梢血) から DNA を抽出し SNP 解析を実施し抗癌剤感受性に関与する遺伝子多型の抽出を九州大学生体防御医学研究所人類遺伝学教室で開始し、候補 SNPs として 54 部位を同定した。

5. これまでの進捗状況と計画

- 1) 研究の進捗状況は概ね計画通りである
- 2) 平成 20 年度は手術症例 (標本) の確保を目指したい。また、得られた莫大なサンプルからの遺伝子解析、また疫学的統計解析を実施する予定である。

6. これまでの発表論文等 (研究代表者は太字、研究分担者には下線)

- 1) Ohta M, Mimori K, Fukuyoshi Y, Kita Y, Motoyama K, Yamashita K, Ishii H, Inoue H, **Mori M** Clinical significance of the reduced expression of G protein gamma 7 (GNG7) in esophageal cancer **Br J Cancer**, 2008; 98: 410-7
- 2) Mimori K, Nishida K, Nakamura Y, Ieta K, Yoshikawa Y, Sasaki A, Ishii H, Alonso MA, **Mori M**. Loss of MAL

expression in precancerous lesions of the esophagus. **Ann Surg Oncol** 2007;14 : 1670-1677.

- 3) Sudo T, Mimori K, Nagahara H, Utsunomiya T, Fujita H, Tanaka Y, Shirouzu K, Inoue H, **Mori M**. Identification of EGFR mutations in esophageal cancer, **Eur J Surg Oncol** 2007;33(1): 44-48.
- 4) Uchikado Y, Inoue H, Haraguchi N, Mimori K, Natsugoe S, Okumura H, Aikou T, **Mori M**. Gene expression profiling of lymph node metastasis by oligomicroarray analysis using laser microdissection in esophageal squamous cell carcinoma. **Ann Surg Oncol** 2006; 29:1337-1347.
- 5) Mimori K, Ishii H, Nagahara H, Sudo T, Yamashita K, Inoue H, Barnard GF, **Mori M**. FHIT is up-regulated by inflammatory stimuli and inhibits prostaglandin E2-mediated cancer progression. **Cancer Res** 2006;66(5):2683-2690
- 6) Haraguchi N, Utsunomiya T, Inoue H, Tanaka H, Mimori K, Barnard, GF, **Mori M**. Characterization of a side population of cancer cells from human gastrointestinal system. **Stem Cells** 2006; 24(3):506-513
- 7) Nishida K, Mine S, Utsunomiya T, Inoue H, Okamoto M, Udagawa H, Hanai T, **Mori M**. Global analysis of altered gene expressions during the process of esophageal squamous cell carcinogenesis in the rat: A study combined with a laser microdissection and a cDNA microarray. **Cancer Res** 2005; 65:401-409.

ホームページ

http://www.mib-beppu.kyushu-u.ac.jp/MI_B_res/Surgery/