

課題番号	LS094
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成 23 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	癌の再発・転移に関与する non-coding RNA の同定とその機序解明
研究機関・ 部局・職名	九州大学病院別府病院・外科・教授
氏名	三森 功 士

1. 当該年度の研究目的

消化器癌は原発巣から循環血液や骨髄を経て転移が成立するが、「癌細胞側因子」と「宿主側因子」とを俯瞰的かつ包括的にゲノムレベルあるいは転写産物レベルで解析し、転移再発を規定する重要な因子およびネットワーク機構を解明すると同時に、最終的には臨床応用可能な治療標的を同定したい。

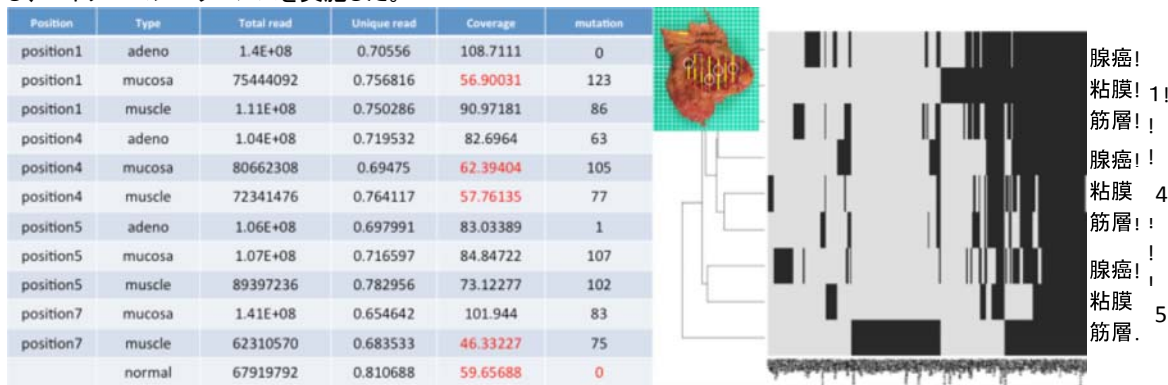
＜大腸癌＞われわれは、本プロジェクトを、【1】予備実験、【2】原発巣の進化解明と転移巣との関係、【3】骨髄・末血中癌細胞の解析、【4】すべてのデータの統合的包括的解析、の4つの段階に分けている。現在、第2段階の原発巣の進化の解明を終えており、今後は3と4について解析を行う。

＜胃癌＞胃癌については、重要な進展形式である腹膜播種につき、宿主側因子に着目し、「腹膜播種を規定する宿主側要因」を明らかにする。

2. 研究の実施状況

＜大腸癌＞われわれは最終的に原発巣と転移巣との間で同一クローンについての転写産物を比較解析するが、まずは大腸癌原発巣において腺腫から癌、中心部から浸潤先進部にいたるまで、ゲノムレベルではどのように”進化”を示すのか？多中心性発癌なのか？あるいは単一クローンの進化なのか？そして、癌転移は癌細胞の広がりと共に DNA 変異が蓄積し、重要なドライバー遺伝子/ncRNA が変異を来した結果成立するという仮説のもとにこの研究は展開するので、最初に原発巣でのゲノムレベルの蓄積を確認する必要がある。

このため、われわれは上行結腸癌の原発巣を8mm 角程度に全割(30ピース)し、さらにそれぞれを Laser microdissection にて細分化(上部・下部・中部)した。代表的に 12 細胞群(腺腫細胞群、癌細胞群3カ所、全く健常細胞群)より DNA を採取し、エキソームシーケンスを実施した。



その結果、突然変異がそれぞれのクローンで同定された。進化的には、垂直方向では一番最下部のクローン(ブロック3の筋層にあったクローン)が異なる変異遺伝子クラスターを示したが、水平方向へは単一クローンの蓄積が主であった。また線種と癌との間において癌化において重要な遺伝子変異候補を得た。

別グループによる全転写産物解析: H23 年度には大腸癌原発巣 25 例について次世代シーケンサー全転写産物解析を済ませている。大腸癌原発巣における遺伝子・cnRNA の発現レベルに変異とその塩基配列について臨床的意義を明らかにすることが可能である。この 25 例のサブグループ解析の結果は、本解析結果の傍証として今後検討に加える。

＜胃癌＞進行胃癌患者の骨髄および原発組織で多くのヒストンの発現上昇と単一 microRNA 発現低下が生じていることを明らかにし、胃癌で一つの microRNA が多くのヒストンを包括的に代謝制御し腹膜播種を規定することを明らかにした。

3. 研究発表等

雑誌論文	(掲載済み一査読有り) 計 32 件
計 33 件	<ol style="list-style-type: none"> 1. N. Nishida, M. Nagahara, T. Sato, K. Mimori, T. Sudo, F. Tanaka, K. Shibata, H. Ishii, K. Sugihara, Y. Doki and M. Mori. Microarray Analysis of Colorectal Cancer Stromal Tissue Reveals Upregulation of Two Oncogenic miRNA Clusters. <i>Clin Cancer Res</i>, 2012. 査読有 2. Y. Hashiguchi, N. Nishida, K. Mimori, T. Sudo, F. Tanaka, K. Shibata, H. Ishii, H. Mochizuki, K. Hase, Y. Doki and M. Mori. Down-regulation of miR-125a-3p in human gastric cancer and its clinicopathological significance. <i>Int J Oncol</i>, 40: 1477-1482, 2012. 査読有 3. S. Ishimaru, K. Mimori, K. Yamamoto, H. Inoue, S. Imoto, S. Kawano, R. Yamaguchi, T. Sato, H. Toh, H. Inuma, T. Maeda, H. Ishii, S. Suzuki, S. Tokudome, M. Watanabe, J.I. Tanaka, S.E. Kudo, K.I. Sugihara, K. Hase, H. Mochizuki, M. Kusunoki, K. Yamada, Y. Shimada, Y. Moriya, G.F. Barnard, S. Miyano and M. Mori. Increased Risk for CRC in Diabetic Patients with the Nonrisk Allele of SNPs at 8q24. <i>Ann Surg Oncol</i>, 2012. 査読有 4. T. Yokobori, K. Mimori, M. Iwatsuki, H. Ishii, F. Tanaka, T. Sato, H. Toh, T. Sudo, T. Iwaya, Y. Tanaka, I. Onoyama, H. Kuwano, K.I. Nakayama and M. Mori. Copy number loss of FBXW7 is related to gene expression and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. <i>Int J Oncol</i>, 41: 253-259, 2012. 査読有 5. J. Kurashige, M. Watanabe, M. Iwatsuki, K. Kinoshita, S. Saito, Y. Hiyoshi, H. Kamohara, Y. Baba, K. Mimori and H. Baba. Overexpression of microRNA-223 regulates the ubiquitin ligase FBXW7 in oesophageal squamous cell carcinoma. <i>Br J Cancer</i>, 106: 182-188, 2012. 査読有 6. N. Nishida, S. Yamashita, K. Mimori, T. Sudo, F. Tanaka, K. Shibata, H. Yamamoto, H. Ishii, Y. Doki and M. Mori. MicroRNA-10b is a Prognostic Indicator in Colorectal Cancer and Confers Resistance to the Chemotherapeutic Agent 5-Fluorouracil in Colorectal Cancer Cells. <i>Ann Surg Oncol</i>, 2012. 査読有 7. K. Mimori, F. Tanaka, K. Shibata and M. Mori. Review: Single nucleotide polymorphisms associated with the oncogenesis of colorectal cancer. <i>Surg Today</i>, 42: 215-219, 2012. 査読有 8. A. Suzuki, R. Kogo, K. Kawahara, M. Sasaki, M. Nishio, T. Maehama, T. Sasaki, K. Mimori and M. Mori. A new PICTURE of nucleolar stress. <i>Cancer Sci</i>, 103: 632-637, 2012. 査読有 9. M. Ohkuma, N. Haraguchi, H. Ishii, K. Mimori, F. Tanaka, H.M. Kim, M. Shimomura, H. Hirose, K. Yanaga and M. Mori. Absence of CD71 transferrin receptor characterizes human gastric adenosquamous carcinoma stem cells. <i>Ann Surg Oncol</i>, 19: 1357-1364, 2012. 査読有 10. S. Yamashita, H. Yamamoto, K. Mimori, N. Nishida, H. Takahashi, N. Haraguchi, F. Tanaka, K. Shibata, M. Sekimoto, H. Ishii, Y. Doki and M. Mori. MicroRNA-372 Is Associated with Poor Prognosis in Colorectal Cancer. <i>Oncology</i>, 82: 205-212, 2012. 査読有 11. R. Kogo, T. Shimamura, K. Mimori, K. Kawahara, S. Imoto, T. Sudo, F. Tanaka, K. Shibata, A. Suzuki, S. Komune, S. Miyano and M. Mori. Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers. <i>Cancer Res</i>, 71: 6320-6326, 2011. 査読有 12. T. Sudo, K. Mimori, N. Nishida, R. Kogo, T. Iwaya, F. Tanaka, K. Shibata, H. Fujita, K. Shirouzu and M. Mori. Histone deacetylase 1 expression in gastric cancer. <i>Oncol Rep</i>, 26: 777-782, 2011. 査読有 13. S. Nakagawa, N. Miyoshi, H. Ishii, K. Mimori, F. Tanaka, M. Sekimoto, Y. Doki and M. Mori. Expression of CLDN1 in colorectal cancer: a novel marker for prognosis. <i>Int J Oncol</i>, 39: 791-796, 2011. 査読有 14. H. Hirose, H. Ishii, K. Mimori, F. Tanaka, I. Takemasa, T. Mizushima, M. Ikeda, H. Yamamoto, M. Sekimoto, Y. Doki and M. Mori. The significance of PITX2 overexpression in human colorectal cancer. <i>Ann Surg Oncol</i>, 18: 3005-3012, 2011. 査読有 15. N. Nishida, K. Mimori, M. Fabbri, T. Yokobori, T. Sudo, F. Tanaka, K. Shibata, H. Ishii, Y. Doki and M. Mori. MicroRNA-125a-5p is an independent prognostic factor in gastric cancer and inhibits the proliferation of human gastric cancer cells in combination with trastuzumab. <i>Clin Cancer Res</i>, 17: 2725-2733, 2011. 査読有 16. N. Nishida, T. Yokobori, K. Mimori, T. Sudo, F. Tanaka, K. Shibata, H. Ishii, Y. Doki, H. Kuwano and M. Mori. MicroRNA miR-125b is a prognostic marker in human colorectal cancer. <i>Int J Oncol</i>, 38: 1437-1443, 2011. 査読有 17. N. Miyoshi, H. Ishii, H. Nagano, N. Haraguchi, D.L. Dewi, Y. Kano, S. Nishikawa, M. Tanemura, K. Mimori, F. Tanaka, T. Saito, J. Nishimura, I. Takemasa, T. Mizushima, M. Ikeda, H. Yamamoto, M. Sekimoto, Y. Doki and M. Mori. Reprogramming of mouse and human cells to pluripotency using mature microRNAs. <i>Cell Stem Cell</i>, 8: 633-638, 2011. 査読有 18. Y. Kosaka, K. Mimori, T. Fukagawa, K. Ishikawa, T. Etoh, H. Katai, T. Sano, M. Watanabe, M. Sasako and M. Mori. Clinical Significance of Molecular Detection of Matrix metalloproteinase-1 in Bone Marrow and Peripheral Blood in Patients with Gastric Cancer. <i>Ann Surg Oncol</i>, 2011. 査読有 19. R. Kogo, K. Mimori, F. Tanaka, S. Komune and M. Mori. Clinical significance of miR-146a in gastric cancer cases. <i>Clin Cancer Res</i>, 17: 4277-4284, 2011. 査読有 20. R. Kogo, K. Mimori, F. Tanaka, S. Komune and M. Mori. FBXO31 determines poor prognosis in esophageal

	<p>squamous cell carcinoma. <i>Int J Oncol</i>, 39: 155–159, 2011. 査読有</p> <p>21. Y. Kita, K. Mimori, M. Iwatsuki, T. Yokobori, K. Ieta, F. Tanaka, H. Ishii, H. Okumura, S. Natsugoe and M. Mori.STC2: a predictive marker for lymph node metastasis in esophageal squamous-cell carcinoma. <i>Ann Surg Oncol</i>, 18: 261–272, 2011. 査読有</p> <p>22. M. Uemura, H. Yamamoto, I. Takemasa, K. Mimori, T. Mizushima, M. Ikeda, M. Sekimoto, Y. Doki and M. Mori.Hypoxia-inducible adrenomedullin in colorectal cancer. <i>Anticancer Res</i>, 31: 507–514, 2011. 査読有</p> <p>23. M. Kawamoto, F. Tanaka, K. Mimori, H. Inoue, Y. Kamohara and M. Mori.Identification of HLA-A*0201/-A*2402-restricted CTL epitope-peptides derived from a novel cancer/testis antigen, MCAK, and induction of a specific antitumor immune response. <i>Oncol Rep</i>, 25: 469–476, 2011. 査読有</p> <p>24. N. Nishida, K. Mimori, T. Yokobori, T. Sudo, F. Tanaka, K. Shibata, H. Ishii, Y. Doki and M. Mori.FOXC2 is a novel prognostic factor in human esophageal squamous cell carcinoma. <i>Ann Surg Oncol</i>, 18: 535–542, 2011. 査読有</p> <p>25. M. Nagahara, N. Nishida, M. Iwatsuki, S. Ishimaru, K. Mimori, F. Tanaka, T. Nakagawa, T. Sato, K. Sugihara, D.S. Hoon and M. Mori.Kinesin 18A expression: clinical relevance to colorectal cancer progression. <i>Int J Cancer</i>, 129: 2543–2552, 2011. 査読有</p> <p>26. H.M. Kim, N. Haraguchi, H. Ishii, M. Ohkuma, M. Okano, K. Mimori, H. Eguchi, H. Yamamoto, H. Nagano, M. Sekimoto, Y. Doki and M. Mori.Increased CD13 Expression Reduces Reactive Oxygen Species, Promoting Survival of Liver Cancer Stem Cells via an Epithelial–Mesenchymal Transition–like Phenomenon. <i>Ann Surg Oncol</i>, 2011. 査読有</p> <p>27. M. Miyasaka, M. Hirakawa, K. Nakamura, F. Tanaka, K. Mimori, M. Mori and H. Honda.The endoscopic diagnosis of nonerosive reflux disease using flexible spectral imaging color enhancement image: a feasibility trial. <i>Dis Esophagus</i>, 24: 395–400, 2011. 査読有</p> <p>28. M. Sasaki, K. Kawahara, M. Nishio, K. Mimori, R. Kogo, K. Hamada, B. Itoh, J. Wang, Y. Komatsu, Y.R. Yang, H. Hikasa, Y. Horie, T. Yamashita, T. Kamijo, Y. Zhang, Y. Zhu, C. Prives, T. Nakano, T.W. Mak, T. Sasaki, T. Maehama, M. Mori and A. Suzuki.Regulation of the MDM2–P53 pathway and tumor growth by PICT1 via nucleolar RPL11. <i>Nat Med</i>, 17: 944–951, 2011. 査読有</p> <p>29. F. Tanaka, S. Matsuzaki, K. Mimori, Y. Kita, H. Inoue and M. Mori.Clinicopathological and biological significance of CDC28 protein kinase regulatory subunit 2 overexpression in human gastric cancer. <i>Int J Oncol</i>, 39: 361–372, 2011. 査読有</p> <p>30. H. Iinuma, T. Watanabe, K. Mimori, M. Adachi, N. Hayashi, J. Tamura, K. Matsuda, R. Fukushima, K. Okinaga, M. Sasako and M. Mori.Clinical significance of circulating tumor cells, including cancer stem-like cells, in peripheral blood for recurrence and prognosis in patients with Dukes' stage B and C colorectal cancer. <i>J Clin Oncol</i>, 29: 1547–1555, 2011. 査読有</p> <p>31. D. Ota, K. Mimori, T. Yokobori, M. Iwatsuki, A. Kataoka, N. Masuda, H. Ishii, S. Ohno and M. Mori.Identification of recurrence-related microRNAs in the bone marrow of breast cancer patients. <i>Int J Oncol</i>, 38: 955–962, 2011. 査読有</p> <p>32. H. Takahashi, H. Ishii, N. Nishida, I. Takemasa, T. Mizushima, M. Ikeda, T. Yokobori, K. Mimori, H. Yamamoto, M. Sekimoto, Y. Doki and M. Mori.Significance of Lgr5(+ve) cancer stem cells in the colon and rectum. <i>Ann Surg Oncol</i>, 18: 1166–1174, 2011. 査読有</p> <p>(掲載済み－査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 1 件</p> <p>1. S Akiyoshi, T Fukagawa, H Ueo, M Ishibashi, Y Takahashi, M Sasako, Y Maehara, CM Croce, K. Mimori and M Mori. Clinical significance of miR-144-ZFX axis in disseminated tumor cells in bone marrow in gastric cancer cases. <i>Br J Cancer</i> (in press) 査読有</p>
<p>会議発表 計 3 件</p>	<p>専門家向け 計 3 件</p> <p>Mimori K. 2012. 3.21, Lecture hosted by G. Calin, Assistant Prof. MD Anderson Cancer Center. Important Molecules in Circulating Tumor Cells to Promote Cancer Metastasis.</p> <p>Mimori K. 2012.March 19th, Lecture hosted by CM Croce, Director of the Comprehensive Cancer Center, Ohio State University. Circulating Tumor Cells Promoting Cancer Metastasis.</p> <p>MimoriK. et al. Oral Presentation at the Congress of the the Society of Surgical Oncology, in Orland, 2012. Clinical Significance of mir-144-ZFX Axis in Isolated Tumor Cells in Bone Marrow in Gastric Cancer Cases.</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書 計 0 件</p>	

様式19 別紙1

産業財産権 出願・取得状 況 計0件	(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件
Webページ (URL)	http://www.kyushu-u.ac.jp/research/topic/front.php
国民との科 学・技術対話 の実施状況	1)九州大学のWEBサイトの中に、特色ある研究の取り組みとして、本プログラムの内容を公開し、研究目的・研究内容の情報発信を行った。 2)研究の内容・成果を医師のみならず、一般の多くの方に認知していただける様にするため、平成23年5月11日立命館アジア太平洋大学にて講義、平成23年10月6日別府市医師会による公開講座、また平成23年10月8日に熊本大学主催の研究会にて講演を行った。
新聞・一般雑 誌等掲載 計1件	平成23年4月18日 大分合同新聞「科学欄」にて「がんの再発・転移 新治療法に期待」という題名で掲載
その他	なし

4. その他特記事項

なし

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	113,000,000	46,600,000	0	66,400,000	0
間接経費	33,900,000	13,980,000	0	19,920,000	0
合計	146,900,000	60,580,000	0	86,320,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	40,315,000	0	0	40,315,000	30,815,749	9,499,251	0
間接経費	12,094,500	0	0	12,094,500	12,094,500	0	0
合計	52,409,500	0	0	52,409,500	42,910,249	9,499,251	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	18,302,836	実験試薬、パソコン、消耗品、書籍、窒素ガス等
旅費	4,567,670	研究打ち合わせ、研究会旅費等
謝金・人件費等	2,363,767	テクニカルスタッフ人件費
その他	5,581,476	論文投稿料、英文校正料、電子計算機利用等
直接経費計	30,815,749	
間接経費計	12,094,500	
合計	42,910,249	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
				0		
				0		
				0		