

平成27年度寄附講座活動実績報告書

寄附講座名：消化器先進医療開発講座

所 属 長：伊 藤 義 人

1 寄附講座の目的

消化器領域における難治性疾患や消化器癌に対する診断、治療、予防における先端医療を提供、開発することを目的とする。

2 報告年度に係る取組状況

1. 癌ゲノム異常情報に基づく消化器癌に対する治療標的分子の探索

肝細胞癌に生じたDNAコピー数変化について全ゲノム領域をカバーする高密度オリゴヌクレオチド・アレイを用いて網羅的に検出した。共通する遺伝子増幅領域を限局化し、その領域内で、遺伝子増幅に伴って発現と機能が亢進している遺伝子を探索した。

染色体3q26領域の増幅遺伝子として骨髄性白血病の原因遺伝子*EVI1*を新たに同定した。転写因子である*EVI1*は3q26領域の転座より活性化され、*EVI1*高発現の骨髄性白血病は治療抵抗性で予後不良であることが知られている。しかし、これまで肝細胞癌に対する*EVI1*の関与は知られていなかった。本研究で、肝細胞癌において*EVI1*は高頻度に遺伝子増幅と発現亢進を示し、*EVI1*の発現亢進は腫瘍径増大と相関すること、そして、その分子機序として、*EVI1*はTGF- β による細胞増殖抑制作用に拮抗的に働くことを明らかにした (Yasui K, et al. *Cancer Science*, 2015)。

2. 癌エピゲノム解析による消化器癌の病態解明

肝細胞癌における新規DNAメチル化遺伝子を同定するために、臨床検体の癌部と非癌部のペア検体20例 (discovery sets) をIllumina HumanMethylation27 BeadChipで網羅的に解析した結果、875 CpGサイト (695遺伝子) が非癌部に比べて癌部で有意にメチル化が亢進していることを明らかにした。その上位30遺伝子について、別の臨床検体 (validation sets) を対象にmethylation-specific PCR等で検証した結果、既知の癌抑制遺伝子*APC*、

CDKN2A, *GSTP1*に加え、新規のDNAメチル化遺伝子として8遺伝子 (*AKR1B1*, *GRASP*, *MAP9*, *NXPE3*, *RSPH9*, *SPINT2*, *STEAP4*, and *ZNF154*) を同定した (Yamada N et al. *Oncol Rep*, 2016)。

3. 分子シャペロンApg-2の肝発癌における役割の検討

Apg-2ノックアウトマウスにおいてジメチルニトロサミン誘発肝発癌が、ワイルドタイプマウスに比べて低頻度であることを確認した。Apg-2はがん抑制遺伝子であるLKB1の分解に関与し、抗アポトーシス作用を示すBcl-2を安定化させることで、発癌に寄与する可能性が示唆された。ヒト肝癌で高発現するApg-2が肝癌治療のターゲット分子となりうることを明らかにした (論文準備中)。

3 報告年度における著書、論文、学会発表、講演、研究助成等の実績

<原著論文>

1. Yasui K, Konishi C, Gen Y, Endo M, Dohi O, Tomie A, Kitaichi T, Yamada N, Iwai N, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Sumida Y, Mitsuyoshi H, Tanaka S, Arii S, Itoh Y. *EVII*, a target gene for amplification at 3q26, antagonizes transforming growth factor- β -mediated growth inhibition in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci*. 106:929-937, 2015.
2. Yasui K, Kawaguchi T, Shima T, Mitsuyoshi H, Seki K, Sendo R, Mizuno M, Itoh Y, Matsuda F, Okanoue T. Effect of PNPLA3 rs738409 variant (I148 M) on hepatic steatosis, necroinflammation, and fibrosis in Japanese patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2015;50:887-93.
3. Yamada N, Yasui K, Dohi O, Gen Y, Tomie A, Kitaichi T, Iwai N, Mitsuyoshi H, Sumida Y, Moriguchi M, Yamaguchi K, Nishikawa T, Umemura A, Naito Y, Tanaka S, Arii S, Itoh Y. Genome-wide DNA methylation analysis in hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep*. 35: 2228-36, 2016.
4. Ishiba H, Sumida Y, Kataoka S, Kuroda M, Akabame S, Tomiyasu K, Tanaka M, Arai M, Taketani H, Seko Y, Okajima A, Hara T, Umemura A, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Mitsuyoshi H, Yasui K, Itoh Y. Association of coronary artery calcification with liver fibrosis in Japanese patients with NAFLD. *Hepatol Res*. 2016. doi:

10.1111/hepr.12665.

5. Kanbayashi Y, Hosokawa T, Yasui K, Hongo F, Yamaguchi K, Moriguchi M, Miki T, Itoh Y. Predictive factors for sorafenib-induced hand-foot skin reaction using ordered logistic regression analysis. *Am J Health Syst Pharm*. 2016;73:e18-23.
6. Fujii H, Nishimura T, Umemura A, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Sumida Y, Mitsuyoshi H, Yokomizo C, Tanaka S, Ishikawa H, Nishioji K, Kimura H, Takami S, Nagao Y, Takeuchi T, Shima T, Sawa Y, Minami M, Yasui K, Itoh Y. Comparison of peg-interferon, ribavirin plus telaprevir vs simeprevir by propensity score matching. *World J Hepatol*. 2015;7:2841-8.
7. Sumida Y, Kanemasa K, Imai S, Mori K, Tanaka S, Shimokobe H, Kitamura Y, Fukumoto K, Kakutani A, Ohno T, Taketani H, Seko Y, Ishiba H, Hara T, Okajima A, Yamaguchi K, Moriguchi M, Mitsuyoshi H, Yasui K, Minami M, Itoh Y. Helicobacter pylori infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2015;50:996-1004.
8. Okajima A, Yamaguchi K, Taketani H, Hara T, Ishiba H, Seko Y, Nishimura T, Nishikawa T, Fujii H, Moriguchi M, Mitsuyoshi H, Sumida Y, Yasui K, Minami M, Itoh Y. Drug-induced liver injury in a chronic hepatitis C patient treated by peginterferon, ribavirin and simeprevir. *Hepatol Res*. 2015;45:E156-60.
9. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Mori K, Taketani H, Ishiba H, Hara T, Okajima A, Yamaguchi K, Moriguchi M, Mitsuyoshi H, Kanemasa K, Yasui K, Minami M, Imai S, Itoh Y. Serum alanine aminotransferase predicts the histological course of non-alcoholic steatohepatitis in Japanese patients. *Hepatol Res*. 2015;45:E53-61.
10. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Taketani H, Kanemasa K, Ishiba H, Okajima A, Nishimura T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Mitsuyoshi H, Yasui K, Minami M, Itoh Y. Predictors of malignancies and overall mortality in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2015;45:728-38.
11. Sumida Y, Yonei Y, Tanaka S, Mori K, Kanemasa K, Imai S, Taketani H, Hara T, Seko Y, Ishiba H, Okajima A, Yamaguchi K, Moriguchi M, Mitsuyoshi H, Yasui K, Minami M, Itoh Y. Lower levels of insulin-like growth factor-1 standard deviation score are associated with histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2015;45:771-81.

12. Yamaguchi K, Nishimura T, Ishiba H, Seko Y, Okajima A, Fujii H, Tochiki N, Umemura A, Moriguchi M, Sumida Y, Mitsuyoshi H, Yasui K, Minami M, Okanou T, Itoh Y. Blockade of interleukin 6 signalling ameliorates systemic insulin resistance through upregulation of glucose uptake in skeletal muscle and improves hepatic steatosis in high-fat diet fed mice. *Liver Int.* 2015;35:550-61.

<学会発表>

1. Yasui K, Umemura A, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Sumida Y, Mitsuyoshi H, Tanaka S, Arii S, Itoh Y. EVI1 is a target for gene amplification at 3q26 and suppresses growth inhibition by transforming growth factor- β in hepatocellular carcinoma. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease (AASLD). 2015 Nov 17; San Francisco, USA.
2. Yasui K, Gen Y, Dohi O, Tomie A, Kitaichi T, Itoh Y. Amplification and overexpression of EVI1 suppresses growth inhibition mediated by TGF- β in hepatocellular carcinoma. Annual Meeting 2015 of the American Association for Cancer Research (AACR). 2015 Apr 20; Philadelphia, USA.

<公的研究助成>

1. 科学研究費 日本学術振興会 基盤研究 (C) : 研究課題「DNAメチル化とマイクロRNAの統合的エピゲノム解析による肝細胞癌の病態解明」、研究代表者 安居幸一郎、研究期間 2015年4月～2018年3月
2. 科学研究費 日本学術振興会 基盤研究 (C) : 研究課題「肝癌の増殖と肝再生におけるApg-2の意義」、研究代表者 伊藤義人、研究期間 2012年4月～2015年3月
3. 科学研究費 日本学術振興会 基盤研究 (C) : 研究課題「熱ショック蛋白Apg-2の肝脂肪化と肝発癌誘導機序の解析」、研究代表者 伊藤義人、研究期間 2015年4月～2018年3月