

令和 2 年 5 月 8 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11034

研究課題名(和文)画期的核酸デリバリーキャリアを用いたmicroRNA-145による膀胱癌治療

研究課題名(英文)Therapy for bladder cancer by means of a novel delivery carrier for miR-145

研究代表者

稲元 輝生 (Inamoto, Teruo)

大阪医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20330087

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：6つのmiRNAs (hsa-miR-99a-5p, hsa-miR-100-5p, hsa-miR-125b-5p, hsa-miR-4324, hsa-miR-34b-5p, and hsa-miR-135a-3p)上昇は高リスク癌と関わり3つのmiRNAs (hsa-miR-145-5p, hsa-miR-29c-3p, and hsa-miR-33b-3p)上昇は低リスク癌と関わっていた。高リスク癌でのmiRNAsの発現様式は低リスク癌に比較して優位に生存を予測し得た (HR = 7.05, $p < 0.001$)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マイクロRNA (miRNA; miR) を利用した承認済みの臨床での癌治療薬は未だに存在していないが海外を中心として開発が進められている。miR薬剤の実現にはその導入に必要なキャリアーの存在が必須となる。本研究が目指した新規キャリアーの実現はその面で必要不可欠な部分を占める。膀胱癌は診断時点で他臓器転移している進展型として発見されるケースがあり、さらに、既存の抗がん剤が効かなくなる薬剤耐性も問題であり、早期診断法及び効果的な治療薬が期待されている。miRは組織特異性が高い一方でヒト癌組織における発現は正常組織の発現様式と大きく異なるため癌種に特異的でマーカーとして有用である。

研究成果の概要(英文)：Of nine miRNAs, six were associated with high risk (hsa-miR-99a-5p, hsa-miR-100-5p, hsa-miR-125b-5p, hsa-miR-4324, hsa-miR-34b-5p, and hsa-miR-135a-3p) and three were shown to be protective (hsa-miR-145-5p, hsa-miR-29c-3p, and hsa-miR-33b-3p). Patients with the high-risk miRNA signature exhibited poorer OS than patients expressing the low-risk miRNA profile (HR = 7.05, $p < 0.001$).

研究分野：泌尿器科

キーワード：腫瘍学 膀胱癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

73000人以上もの新規膀胱癌患者が米国では報告され、2012年には14,880人の死亡が報告されている。無治療のままでは局所浸潤癌あるいは遠隔転移癌はやがて致命的となる。これらの前段階である非筋層浸潤性膀胱癌に対する標準治療は経尿道的手術であるTUR-Bt後に行うBCGの膀胱内注入が挙げられ、癌の再発抑制と進展の抑制の効果がいかなる化学療法薬の膀胱内注入療法をも凌駕する効果を有している。非筋層浸潤性膀胱癌のほとんどは、診断の時点においては致命的ではないと言えるが、多くの患者が、特に高リスクである場合には再発と進展を来すことは問題である。

2. 研究の目的

Micro-RNA (miRNA)は膀胱癌を含めた泌尿器癌において発現が正常組織に比較して変質していることが示されている。個々のmiRNAは膀胱癌の発生過程においても多種の細胞内パスウェイを制御することが知られている。治療抵抗性となった膀胱癌を制御する特定のmiRNAの発現プロファイルを同定し、それらの組み合わせを用いて膀胱癌の生存を予測することを本研究で目指した。

3. 研究の方法

候補となるmiRNAsの検索にはアグレッシブ癌と非アグレッシブ癌の組織を3D-Gene miRNA labeling kitを用いて比較検討した(Toray, JAPAN)。生存指数モデルを作成するために、9つのmiRNAsをCancer Genome Atlas (TCGA) データベースを通して検討した [TCGA Data Portal [https://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/tcgaHome2.jsp]]。MiRNAの発現データと生存の有無、ステージ、グレードを含む84検体の膀胱癌の臨床データを検討した。カプランマイヤーとログランクテストを用いて2つのグループ間で生存比較を行った。

4. 研究成果

9つのmiRNAs (hsa-miR-99a-5p, hsa-miR-100-5p, hsa-miR-125b-5p, hsa-miR-145-5p, hsa-miR-4324, hsa-miR-34b-5p, hsa-miR-29c-3p, hsa-miR-135a-3p, hsa-miR-33b-3p)の発現異常がアグレッシブ癌の組織で見つかった。生存を予測するか否かを見極める為に膀胱癌のTCGAデータセットを用いて生存状況と9つのmiRNAsの発現強度を84名の膀胱癌患者で検討した。

その結果 6 つの miRNAs (hsa-miR-99a-5p, hsa-miR-100-5p, hsa-miR-125b-5p, hsa-miR-4324, hsa-miR-34b-5p, and hsa-miR-135a-3p) 上昇は高リスク癌と関わり 3 つの miRNAs (hsa-miR-145-5p, hsa-miR-29c-3p, and hsa-miR-33b-3p) 上昇は低リスク癌と関わっていた。高リスク癌での miRNAs の発現様式は低リスク癌に比較して優位に生存を予測し得た (HR = 7.05, $p < 0.001$)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Inamoto T, Matsuyama H, Sakano S, Ibuki N, Takahara K, Komura K, Takai T, Tsujino T, Yoshikawa Y, Minami K, Nagao K, Inoue R, Azuma H.	4. 巻 8(68)
2. 論文標題 The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score as a powerful prognostic factor in patients with upper tract urothelial carcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 113248-57
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.22641. eCollection 2017 Dec 22.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 1件／うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Teruo Inamoto, Naokazu Ibuki, Kazumasa Komura, Hiroshi Juri, Kiyohito Yamamoto, Kazuhiro Yamamoto, Yoshifumi Narumi, Haruhito Azuma.
2. 発表標題 Bladder preservation therapy for the treatment of muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis.
3. 学会等名 AUA 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲元 輝生、伊夫貴直和、小村 和正、上原 博史、南 幸一郎、小林大介、市橋 淳、堤 岳之、加納 陽祐、藤原 裕也、平野 一、能見 勇人、東 治人
2. 発表標題 "筋層浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘除と膀胱温存療法：前向き試験を用いたメタ解析 "
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Teruo Inamoto, Kiyoshi Takahara, Hideyasu Matsuyama, Kiyohide Fujimoto, Hiroaki Shiina, Shigeru Sakano, Kazuhiro Nagao, Yoshihiro Tatsumi, Hiroaki Yasumoto, Haruhito Azuma, and Nishinohon Uro-Oncology Collaborative Group.
2. 発表標題 Risk stratification by means of the biological age related factors better predicts cancer-specific survival than the chronological age in patients with upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a multi-institutional database study.
3. 学会等名 AUA2017 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1 . 発表者名 Teruo Inamoto,Kiyoshi Takahara, Naokazu Ibuki, Tomoaki Takai, Taizo Uchimoto, Kenkichi Saito, Naoki Tanda, Yuki Yoshikawa, Koichiro Minami, Hajime Hirano, Hayahito Nomi, Haruhito Azuma.
2 . 発表標題 Multimodal bladder preservation technique for muscle invasive bladder cancer: results from a prospective trial.
3 . 学会等名 AUA2017 Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Teruo Inamoto,Kiyoshi Takahara, Hideyasu Matsuyama, Kiyohide Fujimoto, Hiroaki Shiina, Shigeru Sakano), Kazuhiro Nagao , Yoshihiro Tatsumi, Hiroaki Yasumoto, Haruhito Azuma, and Nishinihon Uro-Oncology Collaborative Group.
2 . 発表標題 Gender-specific differences in cancer-specific survival after nephroureterectomy with bladder cuff for patients with upper tract urothelial carcinoma.
3 . 学会等名 AUA2017 Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Teruo Inamoto,Kiyoshi Takahara, Naokazu Ibuki, Tomoaki Takai, Taizo Uchimoto, Kenkichi Saito, Naoki Tanda, Yuki Yoshikawa, Koichiro Minami, Hajime Hirano, Hayahito Nomi, Haruhito Azuma.
2 . 発表標題 A panel of micro-RNA signature as a tool for predicting survival of patients with urothelial carcinoma of the bladder.
3 . 学会等名 AUA2017 Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2017年

1 . 発表者名 Teruo Inamoto,Naokazu Ibuki, Kazumasa Komura, Koichiro Minami, Tomoaki Takai, Taizo Uchimoto , Kenkichi Saito , Naoki Tanda , Takuya Tsujino , Tomohisa Matsunaga, Yuki Yoshikawa , Hajime Hirano, Hayahito Nomi, Haruhito Azuma.
2 . 発表標題 Risk stratification by means of treatment phase related factors predicts resistance-free survival in patients with CRPC treated by ARTs.
3 . 学会等名 16th UAA Congress2018 (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 稲元 輝生,伊夫貴直和、高原 健、辻野拓也、松永 知久、吉川 勇希、齋藤 賢吉、内本 泰三、反田 直希、平野 一、能見 勇人、山本 和宏、鳴海 善文、東 治人.
2. 発表標題 OMC-regimen for the purpose of multimodality-bladder preservation therapy for patients with MIBC: a multicenter prospective trial
3. 学会等名 第105回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲元 輝生,伊夫貴直和、高原 健、小林大介、市橋淳、谷口俊理、堤岳之、辻野拓也、松永 知久、吉川 勇希、齋藤 賢吉、内本 泰三、反田 直希、平野 一、能見 勇人、東 治人.
2. 発表標題 局在性前立腺癌に対するロボット補助・非補助下腹腔鏡手術後の短期と長期尿禁制を規定する因子の統計学的解析
3. 学会等名 第105回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲元 輝生,伊夫貴 直和, 小林大介, 市橋淳, 谷口俊理, 堤 岳之, 辻野拓也, 松永知久, 齋藤賢吉, 内本泰三, 平野 一, 能見勇人, 東 治人, 山本和宏, 鳴海善文.
2. 発表標題 テトラモダリティーOMCレジメンによる膀胱温存療法のオープンラベル、第III相試験
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲元 輝生、伊夫貴 直和、小村 和正、小林大介、市橋淳、谷口俊理、堤岳之、辻野拓也、松永 知久、齋藤 賢吉、内本 泰三、能見 勇人、東 治人
2. 発表標題 腎尿管全摘除と膀胱のカフ状切除の後腹膜鏡下手技
3. 学会等名 第30回日本内視鏡外科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲元 輝生、伊夫貴 直和、小村 和正、小林大介、市橋淳、谷口俊理、堤岳之、辻野拓也、松永 知久、齋藤 賢吉、内本 泰三、能見 勇人、東 治人
2. 発表標題 後腹腔鏡下アプローチでの腎尿管全摘除と膀胱のカフ状切除
3. 学会等名 第31回日本泌尿器内視鏡学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲元輝生、谷口 高平、高原 健、岩附綾子、高井朋聡、小村和正、吉川勇希、内本泰三、齋藤賢吉、反田直希、光野絢子、南幸一郎、上原博史、平野一、能見勇人、木山 賢、赤尾 幸博 、東 治人。
2. 発表標題 癌発育制御型microRNAの総量回復によるヒト膀胱癌マウス異種同所移植モデル治療
3. 学会等名 第104回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Teruo Inamoto, Kiyoshi Takahara, Haruhito Azuma.
2. 発表標題 Potential new therapies for bladder cancer in the future; inspirations from the lab
3. 学会等名 14th Urological Association of Asia Congres2016 (UAA) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	東 治人 (Azuma Haruhito) (40231914)	大阪医科大学・医学部・教授 (34401)	