

平成 21 年 5 月 14 日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2005 ～ 2008  
 課題番号：17390434  
 研究課題名（和文） 浸潤性膀胱癌に対する糖鎖改変による治療（グライコセラピー）は可能か？  
 研究課題名（英文） Novel therapy for muscle invasive bladder cancer using glyco-biological approach  
 研究代表者  
 佐藤 信（SATOH MAKOTO）  
 東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師  
 研究者番号：70282134

**研究成果の概要：**浸潤性膀胱癌に対する新しい治療法の開発を目的として、ガングリオシド糖鎖 GM3 の膀胱癌細胞に対する影響を解析し、膀胱癌細胞およびマウス膀胱癌モデルに対する GM3 の抗腫瘍効果を検討した。その結果、ガングリオシド GM3 添加による膀胱癌細胞の増殖抑制効果、運動能抑制効果が判明し、さらに、マウス膀胱癌モデルに対する GM3 の抗腫瘍効果が認められた。このことより GM3 による膀胱癌治療の可能性が示唆された。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	4,000,000	0	4,000,000
2006 年度	3,800,000	0	3,800,000
2007 年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2008 年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
年度			
総計	15,400,000	2,280,000	17,680,000

研究分野：泌尿器科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：浸潤性膀胱癌、ガングリオシド GM3、増殖抑制、運動能抑制

## 1. 研究開始当初の背景

浸潤性膀胱癌に対しては、手術や化学療法が行われているが、経過中に転移を認める症例が約半数に認められており、より効果的な治療の開発が望まれている。ガングリオシド糖鎖 GM3 は、癌細胞の増殖や運動能に対する抑

制効果が知られているため、膀胱癌に対しても抗腫瘍効果があるものと考えられており、GM3 による膀胱癌への治療の可能性が期待されている。

## 2. 研究の目的

浸潤性膀胱癌に対するガングリオシド GM3 の抗腫瘍効果を検討し、膀胱癌細胞およびマウス膀胱癌モデルに対する治療への応用を検討する。

## 3. 研究の方法：

1) 浸潤性膀胱癌由来細胞株 YTS-1 細胞に対する GM3 の増殖抑制効果の検討。YTS-1 細胞を 96well plate に散布し 3 時間後、培養液を 0, 50, 200uM の GM3 及びアシアロ GM3 を含んだ培養液に交換し、経時的に細胞の増殖を検討した。

2) GM3 による運動能への影響を Spreading assay にて検討。YTS-1 細胞を 35mm dish に散布し 3 時間後、培養液を 200uM の GM3 及びアシアロ GM3 を含んだ培養液に交換し 24h 培養後に細胞を trypsin で剥がして、Lamin 5 及び Fibronectin で処理した dish に散布し、spreading assay にて運動能を検討した。

3) マウス膀胱癌モデルに対する GM3 による抗腫瘍効果の検討。8 週齢 SCID マウスを用いて、正常性膀胱癌モデルを作製し、GM3 の膀胱内注入による抗腫瘍効果を検討した。

## 4. 研究成果

1) 外因性 GM3 投与により、200uM の場合は、YTS-1 細胞の増殖を抑制効果が認められた。

2) 外因性 GM3 投与により、YTS-1 細胞の spreading は遅くなることが明らかな判明した。

3) in vivo で、GM3 を膀胱内に注入により、マウス膀胱腫瘍に対する抗腫瘍効果が認められた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 16 件)

1) Saito S, Murayama Y, Pan Y, Taima T, Fujimura T, Murayama K, Sadilek M, Egawa S, Ueno S, Ito A, Ishidoya S, Nakagawa H, Kato M, Satoh M, Endoh M, Arai Y. Haptoglobin-beta chain defined by monoclonal antibody RM2 as a novel serum marker for prostate cancer. Int J Cancer. Aug 1;123(3):633-640.

2008査読有

2) Ishidoya S, Ito A, Orikasa K, Kawamura S, Tochigi T, Kuwahara M, Yamanobe T, Tomita Y, Masumori N, Tsukamoto T, Shibuya D, Arai Y. The Outcome of Prostate Cancer Screening in a Normal Japanese Population with PSA of 2-4 ng/ml and the Free/Total PSA Under 12%. Jpn J Clin Oncol 38 844-848

2008査読有

3) Shintaku I, Satoh M, Okajima E, Fujimoto H, Kamoto T, Ogawa O, Kawai K, Akaza H, Tsukamoto T, Naito S, Miki T, Arai Y. Survival of metastatic germ cell cancer patients assessed by international germ cell consensus classification in Japan. Jpn J Clin Oncol. Apr;38(4):281-287. Epub 2008 Mar 4.

2008査読有

4) Masanori Kato, Yoshihiro Ikeda, Shunichi Namiki, Seiichi Saito, Akihiro Ito and Yoichi Arai.

Spontaneous regression of pulmonary metastases from testicular embryonal carcinoma.

Int J Urol 15, 265-266

2008査読有

5) Shunichi Namiki, Lorna Kwan, Marjorie Kagawa-Singer, Seiichi Saito, Akito Terai, Takefumi Satoh, Shiro Baba, Yoichi Arai and Mark S. Litwin  
Sexual Function Reported by Japanese and American Men.

THE JOURNAL OF UROLOGY 179, 245-249

2008査読有

6) Satoh M, Wang H, Ishidoya S, Abe H, Moriya T, Hamada H, Arai Y.  
Oncolytic virotherapy for prostate cancer by E1A, E1B mutant adenovirus.  
Urology70(6) 1243-1248  
2007 査読有

7) Masanori Kato, Atsushi Takeda, Seiichi Saito, Akito Terai, Yoji Taki, Shinnosuke Kato, Yusaku Okada, Osamu Ogawa, and Yoichi Arai, and the Tohoku-Kyoto Urinary Reconstruction Study Group.  
Long-Term Functional Outcomes of Ileal and Sigmoid Orthotopic Neobladder Procedures.  
Urology69(1) 74-77  
2007 査読有

8) Shunichi Namiki, Seiichi Saito, Haruo Nakagawa, Takehiko Sanada, Atsushi Yamada and Yoichi Arai.  
Impact of Unilateral Sural Nerve Graft on Recovery of Potency and Continence Following Radical Prostatectomy.  
THE JOURNAL OF UROLOGY178 212-216  
2007 査読有

9) Shunichi Namiki, Seiichi Saito, Tatsuo Tochigi, Naomasa Ioritani, Akito Terai and Yoichi Arai.  
Impact of salvage therapy for biochemical recurrence on health-related quality of life following radical prostatectomy.  
Int J Urol 14, 186-191  
2007 査読有

10) Saito S, Namiki S, Numahata K, Satoh M, Ishidoya S, Ito A, Nakagawa H, Kaiho Y, Sanada T, Yamada A, Arai Y.  
Impact of unilateral interposition sural nerve graft on the recovery of sexual function after radical prostatectomy in Japanese men: a preliminary study.  
Int J Urol.Feb;14(2):133-139.  
2007 査読有

11) Saito S, Namiki S, Numahata K, Satoh M, Ishidoya S, Ito A, Arai Y.  
Relevance of postcatheter removal incontinence to postoperative urinary function after radical prostatectomy.  
Int J Urol. Sep;13(9):1191-1196.  
2006査読有

12) Ueno S, Saito S, Wada T, Yamaguchi K, Satoh M, Arai Y, Miyagi T.  
Plasma membrane-associated sialidase is up-regulated in renal cell carcinoma and

promotes interleukin-6-induced apoptosis suppression and cell motility.  
J Biol Chem. Mar 24;281(12):7756-7764.  
Epub 2006 Jan 20.  
2006査読有

13) Shunichi Namiki, Shigeto Ishidoya, Tatsuo Tochigi, Sadafumi Kawamura, Masaaki Kuwahara, Akito Terai, Koji Yoshimura, Isao Numata, Makoto Satoh, Seiichi Saito, Yoshihiro Takai, Shogo Yamada and Yoichi Arai.  
Health-Related Quality of Life after Intensity Modulated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Comparison with Conventional and Conformal Radiotherapy.  
Jpn J Clin Oncol 36(4)224-230  
2006査読有

14) Wang H, Satoh M, Abe H, Sunamura M, Moriya T, Ishidoya S, Saito S, Hamada H, Arai Y.  
Oncolytic viral therapy by bladder instillation using an E1A, E1B double-restricted adenovirus in an orthotopic bladder cancer model.  
UROLOGY Sep;68(3):674-681.  
2006査読有

15) SHUNICHI NAMIKI, SHIGETO ISHIDOYA, SEIICHI SAITO, MAKOTO SATOH, TATSUO TOCHIGI, NAOMASA IORITANI, KOJI YOSHIMURA, AKITO TERAII, AND YOICHI ARAI.  
NATURAL HISTORY OF VOIDING FUNCTION AFTER RADICAL RETROPUBIC PROSTATECTOMY.  
UROLOGY 68 (1), 142-147  
2006査読有

16) Satoh M, Wang H, Arai Y.  
Gene therapies for bladder cancer.  
Nippon Rinsho.Dec;63 Suppl 12:548-551.  
2005 査読有

〔学会発表〕(計 15 件)

1) 斎藤誠一、荒井陽一  
モノクローナル抗体RM2により規定されるGPX  
の前立腺癌患者血清中における増加  
第45回日本癌治療学会総会 京都  
2007. 10. 25

2) Saito S, Murayama Y, Ueno S, Ito A.  
RM2 antigen as a new marker for early  
prostate cancer.  
The First International Symposium on  
Prostate Cancer.  
ChangChun, China, Jul 21, 2007.

3) 齋藤誠一、沼畑健司、伊藤明宏

ワークショップ 泌尿器科領域の再生医療の  
進歩：海綿体神経再建術の現状と問題点  
第95回日本泌尿器科学会総会 神戸  
2007. 4. 15

4) 沼畑健司

再燃前立腺癌に対する化学療法  
第95回日本泌尿器科学会総会 神戸  
2007. 4. 14-17

5) 伊藤明宏、沼畑健司、齋藤誠一、荒井陽一

総会特別企画1 小切開手術：内視鏡下小切開  
前立腺全摘除術  
第95回日本泌尿器科学会総会 神戸  
2007. 4. 14

6) Saito S, Egawa S, Hakomori S, Arai Y.  
RM2 antigen as a new marker for prostate  
cancer.  
Glycobiology and Sphingobiology 2007.  
Hakomori Commemorative Forum Tokushima,  
Japan, Feb 28, 2007.

7) 伊藤明宏、佐藤信、荒井陽一

精巣腫瘍における後腹膜鏡視下後腹膜リンパ  
節郭清術  
第 19 回日本内視鏡外科学会総会 京都  
2006. 12. 7

8) 伊藤明宏、佐藤信、齋藤誠一、荒井陽一

精巣癌・腎盂尿管癌の後腹膜リンパ節郭清術  
の工夫 精巣腫瘍に対する後腹膜鏡視下後腹  
膜リンパ節郭清術  
第 20 回日本 E&E 学会 大阪 2006. 10. 6

9) 王華、佐藤信、伊藤明宏、齋藤誠一

制限増殖型アデノウイルス AxdAdB-3 と塩酸  
Gemcitabine を併用した腎癌に対する治療効  
果の検討  
第 65 回日本癌学会学術総会 横浜  
2006. 9. 28 - 30

10) 齋藤誠一、穎川晋、伊藤明宏

シンポジウム II 糖鎖研究が明らかにする疾  
患発症機構とその応用：前立腺癌の糖鎖マー  
カーRM2抗原(b 1, 4-GalNAc-disialyl-Lc4)  
第 26 回日本糖質学会年会 仙台  
2006. 8. 25

11) Ito A, Satoh M, Numahata K, Saito S.  
External renal hypothermia using ice-cold  
saline for retroperitoneoscopic partial  
nephrectomy.  
24th World congress of Endourology.  
Cleveland, Ohio , USA .  
August 19, 2006.

12) Numahata K, Ito A, Satoh M, Saito S.  
Extra-peritoneal laparoscopic radical  
cystourethrectomy with bilateral  
nephroureterectomy for the patient  
with bladder cancer and the maintenance  
hemodialysis.  
24th World congress of Endourology.  
Cleveland, Ohio , USA .  
August 18, 2006.

13) 齋藤誠一、穎川晋、伊藤明宏、荒井陽一

シンポジウム「前立腺癌ノモグラムと予後因  
子としてのバイオマーカー」、前立腺癌の糖  
鎖マーカーRM2抗原(b 1, 4-GalNAc- disialyl  
-Lc 4)：組織および血清における発現  
第 33 回尿路悪性腫瘍研究会 東京  
2006. 7. 22

14) 伊藤明宏、新宅一郎、佐藤信、荒井陽一  
氷冷生食水を用いた局所冷却による腹腔鏡下  
腎部分切除術

第 88 回泌尿器科談話会 , 第 8 回東北泌尿  
器科 EBM フォーラム 仙台

2006. 6. 17

15) S Saito, S Ueno, A Ito, K Numahata.  
RM2 antigen (beta1,4-GalNAc-disialyl-Lc4)  
as a new serum marker for prostate cancer.  
AUA 101th Annual Meeting, Atlanta ,  
May 22, 2006.

[その他]

ホームページ等  
東北大学大学院医学系研究科泌尿器科学教  
室 : <http://www.uro.med.tohoku.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

佐藤 信 (SATOH MAKOTO)  
東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講  
師  
研究者番号 : 70282134

### (2) 研究分担者

斎藤 誠一 (SAITO SEIICHI)  
琉球大学・医学部・教授  
研究者番号 : 80235043

伊藤 明宏 (ITO AKIHIRO)  
東北大学・大学病院・講師  
研究者番号 : 70344661

沼畑 健司 (NUMAHATA KENJI)  
東北大学・大学院医学系研究科・助手  
研究者番号 : 60359502