

平成 21 年 4 月 15 日現在

研究種目： 基盤研究（A）
研究期間： 2006～2009
課題番号： 18209049
研究課題名（和文） 泌尿器科がんの統合的 OMICS データの臨床応用を目指した検証研究
研究課題名（英文） Validation of OMICS data of urological malignancies for the clinical use
研究代表者
小川 修（Osamu Ogawa）
京都大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号： 90260611

研究分野： 泌尿器科
科研費の分科・細目： 腫瘍学
キーワード： 泌尿器科癌、OMICS、遺伝子解析、網羅的発現解析、プロテオーム

1. 研究計画の概要

我々は平成 14 年度より、科学研究費基盤 A の助成を受け「新規遺伝子解析プログラムを応用した泌尿器腫瘍の分子診断システムの開発」という研究テーマに取り組んできた。この研究期間においては大規模なアウトカム研究を終了させ、また新しい分子マーカーの候補もいくつか同定してきた。しかし、このような High-throughput 解析や大規模アウトカム研究から得られた情報のみでは、実際のがん臨床に適用出来るレベルには到達出来ないことに思い至った。本研究では、我々がこれまで蓄積してきた研究成果の臨床的応用を実現化するための具体的かつ本格的な検証研究に着手する。我々が蓄積した遺伝子多型解析を含む遺伝子解析(Genome)データ、網羅的発現解析(Transcriptome)データ、さらには蛋白解析(Proteome)データを統合したデータベースを構築し、この OMICS データを詳細な臨床情報に照らし合わせることで候補となりうる分子マーカー(群)や分子標的をさらに探索する。そして、この情報を細胞培養系やモデル動物を用いた実験系に持ち込み、その機能的意義を明確にするとともに、前向き臨床研究を組み立てることにより最終的な検証を行う。

2. 研究の進捗状況

1) 尿路上皮癌: 尿路上皮癌の腫瘍検体を用いた DNA マイクロアレイ解析を行い、p21 activated kinase が表在性膀胱癌の再発予測に役立つことを示した 1)。多発性膀胱癌の臨床検体を用いた CGH アレイにより、異時性膀胱癌の染色体変異が蓄積していくことを証明した 2)。細胞株上清のショットガンプロ

テオミクスにより浸潤と関与する蛋白質として見出した CXCL1 は、膀胱癌浸潤に重要な役割をはたしており、新規尿中マーカーとしての有望性が示唆された 3)。さらに、浸潤癌に対する多剤併用化学療法の有効群と無効群での DNA マイクロアレイ比較による化学療法感受性マーカーとしての galectin7 の意義を示した 4)。また、漢方薬の一種である triptolide の膀胱癌細胞に対する影響と分子機序について、プロテオミクスを用いた解析を行い、p53 の転写共役因子のひとつである GSK-3 β が重要な役割を果たし、さらに p21 発現低下のためシスプラチン誘導性細胞死の増強が生じることを示した 5)。

2) 前立腺癌: ヒト前立腺癌による組織マイクロアレイを用いた免疫染色により、Akt の活性化が前立腺癌の悪性度と相関することを示した 6)。また、網羅的遺伝子連鎖解析により同定された 8q24 遺伝子多型が日本人の前立腺癌発生リスクおよびその悪性度に影響を与えることを示した 7)。前立腺癌ホルモン不応性獲得機序の研究 8)において、新規樹立したアンドロゲン依存性前立腺癌 Xenograft である KUCaP を用いた DNA マイクロアレイ解析により、ホルモン療法抵抗性獲得に際し変動する遺伝子を抽出した。そのうち、EP4 遺伝子に注目し、同遺伝子が新たな治療標的分子となる可能性を示し、特許出願を行った。

3) 腎細胞癌: 転移性腎細胞癌のインターフェロン α 免疫療法に対する感受性が STAT3 遺伝子多型と相関することを Case-control 研究で証明した 9)。また、腎癌患者の摘出標本を用いた DNA マイクロアレイ解析により、CDCP1 の発現がその予後に影響を及ぼして

いることを示した 10)。また、同解析により同定した TU3A は、腎癌細胞においてメチル化により制御されていることを示した 11)。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由) 泌尿器科癌を、尿路上皮癌、前立腺癌、腎癌に分類し、各癌種の特徴に合わせた OMICS データを蓄積し、その臨床情報と照らし合わせることにより、詳細な解析が可能であった。いずれも先駆的な研究であり、その成果について多くの論文報告を行ってきた。

4. 今後の研究の推進方策

それぞれの研究結果を基に、今後は実際の臨床応用に向けた、より実践的な研究に着手する。

1) 尿路上皮癌: 新規尿中マーカーとしての有望性が示唆された CXCL1 に関して、実際の患者の尿を前向きに採取し、現行の尿中マーカーである尿細胞診や NMP22 などと比較し、その有用性を検討していく。

2) 前立腺癌: ホルモン抵抗性獲得に際し変動する遺伝子である EP4 に関する研究において、共同出願先である小野薬品工業との共同研究の形を取り、その特異的拮抗剤である ONO-AE3-208 の臨床応用に向けて、動物実験による安全性と効果の検討を行う。

3) 腎細胞癌: 腎癌患者の血清を用いたプロテオーム解析により同定された候補蛋白質のうち、組織 DNA マイクロアレイデータと統合し絞り込んだ 6 種類の候補について腎細胞癌のバイオマーカーとしての有用性を検証する。また、転移性腎癌のインターフェロン感受性と STAT3 遺伝子多型と相関を検証するための全国規模の前向き研究 (研究名 RCC-SELECT) を現在進行中である。

5. 代表的な研究成果

(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 11 件)

1) Ito M, Nishiyama H, Ogawa O et al. P21-activated kinase 1: a new molecular marker for intravesical recurrence after transurethral resection of bladder cancer. J Urol (178) 1073-1079 2007 査読有

2) Kawanishi H, Nishiyama H, Ogawa O, et al. Genetic analysis of multifocal superficial urothelial cancers by array-based comparative genomic hybridisation. Br J Cancer (97) 260-266 2007 査読有

3) Kawanishi H, Tsujimoto G, Nakamura E, Ogawa O et al. Secreted CXCL1 is a potential mediator and marker of the tumor invasion of

bladder cancer. Clin Cancer Res (14) 2579-2587 2008 査読有

4) Matsui Y, Nishiyama H, Ogawa O, et al. Sensitizing effect of galectin-7 in urothelial cancer to cisplatin through the accumulation of intracellular reactive oxygen species. Cancer Res (67) 1212-1220 2007 査読有

5) Matsui Y, Ogawa O, Nishiyama H, et al. Cancer-specific enhancement of cisplatin-induced cytotoxicity with triptolide through an interaction of inactivated glycogen synthase kinase-3beta with p53. Oncogene (27) 4603-4614 2008 査読有

6) Shimizu Y, Nakamura E, Ogawa O, et al. Increased Akt and phosphorylated Akt expression associated with malignant biological features of prostate cancer in Japanese men. BJU Int (100) 685-690 査読有

7) Terada N, Ogawa O et al. Association of genetic polymorphisms at 8q24 with the risk of prostate cancer in a Japanese population. Prostate (68) 1689-1695 2008 査読有

8) Inoue T, Ogawa O, Nakamura E et al. The roles of androgen-dependent and -independent activation of signal transduction pathways for cell proliferation of prostate cancer cells. Expert Rev Endocrinol Metab (2) 689-704 2007 査読有

9) Ito N, Nakamura E, Ogawa O, et al. STAT3 polymorphism predicts interferon-alfa response in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol (25) 2785-2791 2007 査読有

10) Awakura Y, Nakamura E, Tsujimoto G, Ogawa O et al. Microarray-based identification of CUB-domain containing protein 1 as a potential prognostic marker in conventional renal cell carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol (134) 1363-1369 2008 査読有

11) Awakura Y, Nakamura E, Ogawa O et al. Methylation-associated silencing of TU3A in human cancers. Int J Oncol (33) 893-899 2008 査読有

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 前立腺癌のホルモン不応性獲得に関与する遺伝子および治療薬

発明者: 小川 修、辻本 豪三ほか

権利者: 松本 紘、川畔 和一十

種類: A61P

番号: 2009-019701

出願年月日: 2009. 1. 30

国内外の別: 国内