

令和 4 年 6 月 5 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16683

研究課題名（和文）筋層非浸潤性膀胱癌の進展リスク予測と進展予防への糖鎖バイオロジカルアプローチ

研究課題名（英文）Glycobiological approach to predicting and preventing the progression of non-muscle invasive bladder cancer

研究代表者

嶋田 修一（Shimada, Shuichi）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：80749218

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では非筋層浸潤性膀胱癌組織（NMIBC）におけるDsGb5の発現と臨床病理所見との関連について検討した。当科で経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した30症例に対して免疫組織染色を施行した。悪性度に応じてDSGb5の発現が高くなる傾向がみられたが、客観的な定量評価が困難であった。そこで患者血清を用いて検討を行うこととした。精密定量測定には標準物質が不可欠であり、DSGb5糖脂質の化学合成を試みた。DSGb5を化学合成することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DSGb5糖鎖については、私たちの研究室で独自の研究としてこれまで進めて来たものである。前立腺癌に関する研究はこれまで行われておらず、DSGb5値と膀胱癌の診断および臨床像との関係を調べる本研究を継続することにより患者の病態に応じた適切な治療が提供可能となり、本研究の意義は大きいものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In the current study, we investigated the relationship between DsGb5 expression and clinicopathological characteristics of NMIBC patients. Immunohistochemical staining was performed on 30 patients who underwent transurethral resection of bladder tumor in our university hospital. The expression of DSGb5 tended to increase according to the malignancy, but it was difficult to objectively evaluate it. Therefore, we decided to use patient serum for examination. However, standard substance of DSGb5 were necessary to accurately quantify DSGb5 of tumor. And then we established experimental system of chemical synthesis of DSGb5, at last we were able to synthesize DSGb5 chemically to accurately quantify by mass spectrometer.

研究分野：膀胱癌

キーワード：膀胱癌 糖脂質 化学合成

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究は糖鎖生物学的観点から、筋層非浸潤癌に対する新規治療戦略の構築を目指した基礎研究である。筋層非浸潤性膀胱癌の臨床的課題は筋層浸潤癌への「進展」の抑制である。われわれのこれまでの研究により、糖鎖抗原 DSGb5 が癌細胞の運動・浸潤能に関与し、前立腺癌や腎細胞癌の再発転移を予測するバイオマーカーとなり得る事を明らかにしてきた。

そこで私たちがこれまで研究してきた糖鎖マーカーに着目して、膀胱癌の悪性化・進展に果たす役割を糖鎖生物学的に解明し、膀胱癌の進展を適確に反映するバイオマーカーを確立できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は NMIBC における糖鎖発現と臨床病理学的所見を詳細に検討することによって膀胱癌の浸潤メカニズムを糖鎖生物学的に解明し、進展リスクの高い NMIBC を鑑別しうる「生物学的悪性度を評価するマーカー」あるいは「進展」を予測する新規バイオマーカーとなり得るかを解明することである。また膀胱はその臓器的特徴から膀胱内注入が可能な臓器であり、膀胱内注入による膀胱癌糖鎖改変によって浸潤癌への「進展」を抑制する新規膀胱内注入療法が実現すれば非常に有用な治療手段になるものと考えた。

3. 研究の方法

膀胱癌細胞株での糖鎖抗原 DSGb5 発現と増殖能・運動能・浸潤能との関連を検討する。臨床検体を用いたホルマリン固定パラフィン切片上で DSGb5 を安定して検出する免疫染色法を確立していることから、DSGb5 発現と臨床病理学的因子との関連性を詳細に解析し、膀胱癌の様々な状態によって糖鎖発現が異なっているのか、あるいは病勢の進行によって発現が変化するか糖鎖発現の意義を明らかにする。臨床応用への可能性を探る膀胱癌進展予測マーカーとなり得るか検討をおこなう。

4. 研究成果

これまでの研究から糖鎖抗原 DSGb5 は癌種を越えて運動・浸潤に関与していると考えられたことから、NMIBC でも筋層浸潤癌への進展に関与すると予想された。経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した 30 症例に対して免疫組織染色を施行した結果、悪性度に応じて DSGb5 の発現が高くなる傾向がみられたが、検体内に安定した内因性陽性コントロールがなく、客観的な定量評価が困難であった。そこで患者血清を用いて検討を行うこととした。

定量測定には標準物質が不可欠であり、標品としての DSGb5 糖脂質を入手する必要があった。DSGb5 糖鎖は 7 つの単糖より構成され市販されていない。よって、化学合成により DSGb5 糖鎖を生合成する実験系を構築した。DSGb5 糖脂質の生合成に成功し、さらに、合成過程で中間生成物である MSGb5 糖鎖などいくつかの有用な糖脂質も合成することができた。また、抗 DSGb5 抗体の作成にも取り掛かっており、NMIBC 血清を用いた DSGb5 糖脂質の定量測定が可能となっている。本実験を継続することによって今後、患者検体の測定による臨床への応用が期待できると考えている。

本研究では非筋層浸潤性膀胱癌組織（NMIBC）における DsGb5 の発現と臨床病理所見との関連について検討した。当科で経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した 30 症例に対して免疫組織染色を施行した。悪性度に応じて DSGb5 の発現が高くなる傾向がみられたが、客観的な定量評価が困難であった。そこで患者血清を用いて検討を行うこととした。定量測定には標準物質が不可欠であり、標品としての DSGb5 糖脂質を入手する必要がある。DSGb5 糖鎖は 7 つの単糖より構成され市販されていない。よって、化学合成により DSGb5 糖鎖を生合成する実験系を構築した。DSGb5 を化学合成することに成功した。また、抗 DSGb5 抗体の作成にも取り掛かっており、NMIBC 血清を用いた DSGb5 糖脂質の定量測定が可能となっている。本実験を継続することによって今後、患者検体の測定による臨床への応用が期待できると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6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 Sato Tomonori, Kawasaki Yoshihide, Maekawa Masamitsu, Takasaki Shinya, Morozumi Kento, Sato Masahiko, Shimada Shuichi, Kawamorita Naoki, Yamashita Shinichi, Mitsuzuka Koji, Mano Nariyasu, Ito Akihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Metabolomic Analysis to Elucidate Mechanisms of Sunitinib Resistance in Renal Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo11010001	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 -

1. 著者名 Sato Tomonori, Kawasaki Yoshihide, Maekawa Masamitsu, Takasaki Shinya, Shimada Shuichi, Morozumi Kento, Sato Masahiko, Kawamorita Naoki, Yamashita Shinichi, Mitsuzuka Koji, Mano Nariyasu, Ito Akihiro	4. 巻 111
2. 論文標題 Accurate quantification of urinary metabolites for predictive models manifest clinicopathology of renal cell carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2570 ~ 2578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14440	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 -

1. 著者名 Sato Masahiko, Shimada Shuichi, Watanabe Mika, Kawasaki Yoshihide, Sato Tomonori, Morozumi Kento, Mitsuzuka Koji, Ito Akihiro	4. 巻 252
2. 論文標題 Expression of Ganglioside Disialosyl Globopentaosyl Ceramide in Prostate Biopsy Specimens as a Predictive Marker for Recurrence after Radical Prostatectomy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.252.1	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 -

1. 著者名 Koyama Juntaro, Yamashita Shinichi, Yamada Shigeyuki, Fujii Shinji, Goto Takuro, Katayama Hiromichi, Satake Yohei, Sato Takuma, Shimada Shuichi, Kawasaki Yoshihide, Kawamorita Naoki, Mitsuzuka Koji, Arai Yoichi, Ito Akihiro	4. 巻 28
2. 論文標題 Impact of cancer therapy on post treatment ejaculation disorder and sexual life in testicular cancer survivors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 69 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14403	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 -

1. 著者名 Sato Tomonori, Kawasaki Yoshihide, Maekawa Masamitsu, Takasaki Shinya, Saigusa Daisuke, Ota Hideki, Shimada Shuichi, Yamashita Shinichi, Mitsuzuka Koji, Yamaguchi Hiroaki, Ito Akihiro, Kinoshita Kengo, Koshiba Seizo, Mano Nariyasu, Arai Yoichi	4. 巻 145
2. 論文標題 Value of global metabolomics in association with diagnosis and clinicopathological factors of renal cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 484 ~ 493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32115	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 -

1. 著者名 Sato Shin, Kawasaki Yoshihide, Ito Akihiro, Morimoto Ryo, Shimada Shuichi, Sato Takuma, Izumi Hideaki, Kawamorita Naoki, Yamashita Shinichi, Mitsuzuka Koji, Arai Yoichi	4. 巻 248
2. 論文標題 Improvement of Cardiac Function by Laparoscopic Adrenalectomy in a Patient with Severe Heart Failure Attributable to Primary Aldosteronism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 31 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.248.31	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Sato Tomonori, Kawasaki Yoshihide, Maekawa Masamitsu, Takasaki Shinya, Saigusa Daisuke, Ota Hideki, Shimada Shuichi, Yamashita Shinichi, Mitsuzuka Koji, Yamaguchi Hiroaki, Ito Akihiro, Kinoshita Kengo, Koshiba Seizo, Mano Nariyasu, Arai Yoichi	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Value of global metabolomics in association with diagnosis and clinicopathological factors of renal cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.32115	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤友紀, 川崎芳英, 前川正充, 高崎新也, 佐藤真彦, 嶋田修一, 伊藤明宏
2. 発表標題 癌代謝の観点からみた腎癌sunitinib耐性獲得機構の解明
3. 学会等名 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 勝又有記, 川崎芳英, 諸角謙人, 方山博路, 佐竹洋平, 嶋田修一, 川守田直樹, 山下慎一, 三塚浩二, 伊藤明宏
2. 発表標題 当科の転移性腎癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の治療成績
3. 学会等名 日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 嶋田 修一
2. 発表標題 尿路上皮癌に対するペムプロリズマブの初期使用経験/効果を予測する臨床バイオマーカーの検討
3. 学会等名 日本泌尿器科学会総会 107回
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 友紀
2. 発表標題 グローバルメタボロミクスを用いた腎癌の診断と臨床病理学的因子に関わる代謝化合物の評価
3. 学会等名 日本泌尿器科学会総会 107回
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川崎 芳英
2. 発表標題 多施設共同前向き研究からみた腎癌に対する腎摘除術後の腎機能に及ぼす因子の検討
3. 学会等名 日本泌尿器科学会総会 107回
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 嶋田修一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 5
3. 書名 泌尿器科の術式別術後管理Do&Do Not! 観察ポイントがひとめでわかるチェックリストつき chapter 3 膀胱 11 新膀胱造設術の術後管理	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------