

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04488

研究課題名(和文)尿中のプロテインキナーゼC を用いた尿路上皮癌の新規バイオマーカーの開発

研究課題名(英文) Development of a new biomarker for urothelial carcinoma using urinary protein kinase C alpha

研究代表者

江藤 正俊 (Eto, Masatoshi)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：90315078

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では尿中の活性化プロテインキナーゼC(PKC)をバイオマーカーとしての可能性を検討することを目的とした。ヒト尿路上皮癌由来細胞においてPKC が発現し、さらに活性化していることが明らかとなった。しかも病理組織学的な悪性度に依存せず、低悪性度の癌細胞でも活性化が認められた。癌細胞の同所移植モデルにおいても、がん部組織はもちろん、その尿中にも活性化型PKC が検出された。癌細胞から活性化型PKC が分泌されることも確認されており、尿中バイオマーカーとしての有用性が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

尿路上皮癌患者数は増加傾向にあり、尿路上皮癌を見逃さないための簡便な診断・スクリーニング法の開発は喫緊の課題である。また尿路上皮癌の標準検査である尿細胞診は低悪性度癌に対する感度が低く、臨床上的大きな問題となっている。本研究では膀胱癌においても活性化型PKC が発現していることを見出し、さらに尿中活性化型PKC が高悪性度だけでなく低悪性度の尿路上皮癌のバイオマーカーとなり得ることを示した。この成果を実臨床に応用すれば尿路上皮癌の再発の早期発見につながるだけでなく、検診において血尿や尿潜血患者からの尿路上皮癌患者のスクリーニングにつながる可能性があり、社会的な意義は非常に大きいと思われる。

研究成果の概要(英文)：Cystoscopy is considered the gold standard for the diagnosis and continuous monitoring of bladder cancer. However, cystoscopy is invasive and relatively expensive. Thus, there is a need for non-invasive, relatively inexpensive urinary biomarker-based diagnoses of bladder cancer. This study aimed to investigate the presence of activated protein kinase C (PKC) in urine samples and the possibility of PKC as a urinary biomarker for bladder cancer diagnosis. Activated PKC was found to be present at higher levels in bladder cancer tissues than in normal bladder tissues. Furthermore, high levels of activated PKC were observed in urine samples collected from orthotopic xenograft mice carrying human bladder cancer cells compared to urine samples from normal mice. These results suggest that activated PKC can be used as a urinary biomarker to diagnose bladder cancer.

研究分野：泌尿器腫瘍学

キーワード：癌 膀胱 バイオマーカー 尿

1. 研究開始当初の背景

膀胱がんは膀胱の尿路上皮より発生する悪性腫瘍であり、病理組織学的にはその約 90%以上は尿路上皮がんである。我が国においては毎年 21,000 人が新たに発症し、年間の死亡者数は 8,000 人を数えている。特に 50 歳以上の男性の罹患率が高く、欧米では 5 番目に罹患者数の多い疾患となっている。超高齢化が進む我が国においても尿路上皮がん患者数は増加傾向にあり、不顕性に進行する尿路上皮がんを見逃さないための簡便な診断・スクリーニング法の開発は泌尿器科領域における喫緊の課題である。

2. 研究の目的

尿路上皮癌の確定診断には肉体的・精神的な苦痛を伴う膀胱鏡検査が必須であるため、信頼性の高い予備診断法の開発が必要となっている。現在、第一選択となっている尿細胞診は、検出特異度が 90%以上と高いものの、感度は 40~60%と相対的に低い。特に、高分化型の筋層非浸潤性尿路上皮癌の検出は非常に困難であり、診断上大きな問題となっている。これを補うべく、いくつかの分子が尿路上皮がんに対するバイオマーカーとして開発されているが、やはり初期がんや悪性度の低いがんに対する感度が低いこともあり実臨床ではほとんど用いられていないのが現状である (膀胱癌診断ガイドライン、2019 年版)。

いわゆる腫瘍マーカーの多くは、病態がある程度進行した際に有効となるものが多く、がん化の初期段階を検知できるものは少ない。尿路上皮がんにおいてもその状況に変わりはなく、肉体的・精神的な苦痛を伴う膀胱鏡検査の予備診断として、簡便で信頼性の高いスクリーニング法の開発が待たれている。PKC α はがん化の初期段階に過剰発現することが知られている細胞内シグナル分子であるが、尿中にそれが存在するとは考えられていなかった。我々は尿路上皮癌患者の尿中に PKC α が存在することを見出し、そのバイオマーカーとしての有用性を評価した。

3. 研究の方法

3.1 ヒト尿路上皮癌由来細胞における PKC α の活性化

尿路上皮癌細胞に活性化 PKC α が存在するかどうかを、PKC α 特異的ペプチド基質のリン酸化を MALDI-TOF MS で追跡することにより評価した。ペプチドやタンパク質が標的のプロテインキナーゼによってリン酸化されると、80 Da の追加質量を持つ新しいピークが出現することでリン酸化されたペプチドやタンパク質が同定される。本研究においても、PKC α 特異的ペプチドがリン酸化後、m/z 値が 80 Da 増加することが確認された (図 1)。

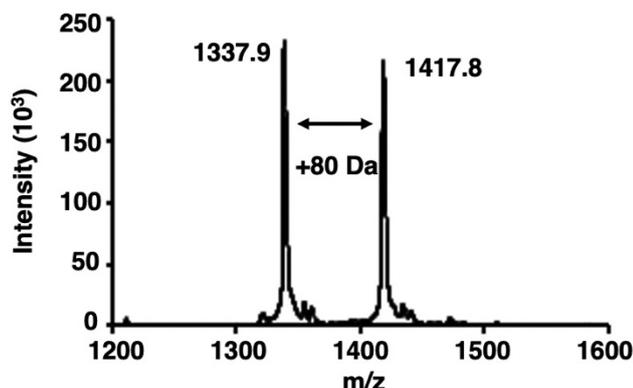


図 1. プロテインキナーゼ C α (PKC α) によるリン酸化のマトリックス支援レーザー脱離イオン化-飛行時間型質量分析 (MALDI-TOF MS) スペクトル

この PKC α 特異的ペプチドをヒト尿路上皮癌細胞 [KU-1 (グレード 2)、KU-7 (グレード 1)、T24 (グレード 3)、TCCSUP (グレード 4)、UMUC-3 (グレード 3)] n の細胞破碎液、あるいは UMUC-3 を皮下移植したマウスのがん組織、あるいは正常皮膚組織の溶解液と反応させた。この結果、ヒト尿路上皮癌由来細胞あるいはがん部を用いた反応は、いずれも高いリン酸化が認められた。対照的に、正常皮膚組織ではこのような基質ペプチドのリン酸化は観察されなかった (図 2A-C)。次に、活性化された PKC α が尿路上皮癌細胞から培地へ放出されるかどうか、24 時間培養後の培地中の PKC α 活性を同様に評価した。この結果、5 種類の尿路上皮癌由来細胞の培養液での基質ペプチドのリン酸化率は培地のみとの反応に比べていずれも有意に高く、尿路上皮癌細胞から活性化した PKC α が放出され、その活性が培地中で維持されていることが強く示唆された (図 3)。

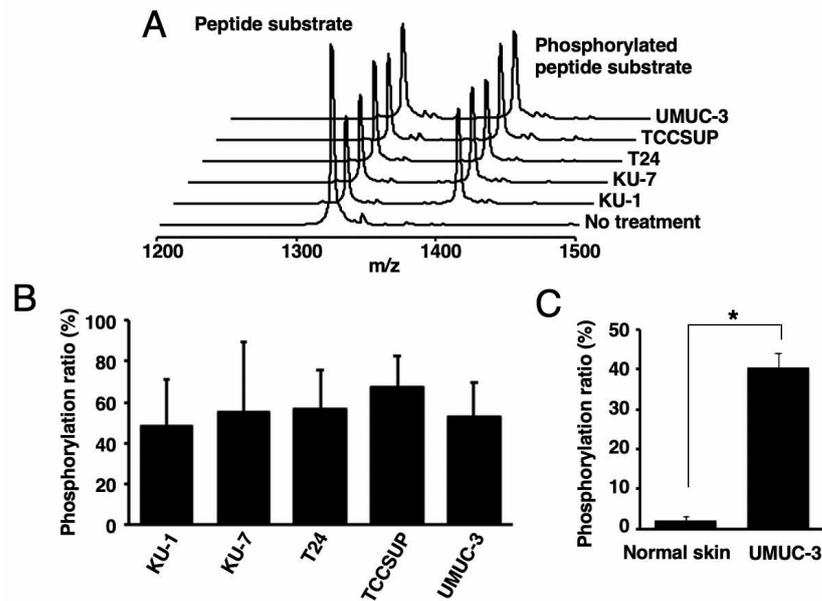


図 2. ヒト尿路上皮癌細胞における活性化 PKC α の同定. (A) 5 種類のヒト尿路上皮癌由来細胞株のライセートで PKC α 特異的ペプチドをリン酸化した後の MALDI-TOF MS スペクトル、(B) 各細胞株での基質ペプチドのリン酸化率、(C) がん細胞 (UMUC-3) 同所移植モデルおよび正常マウス組織 (n = 3) のライセートにおける基質ペプチドのリン酸化率. * p < 0.01.

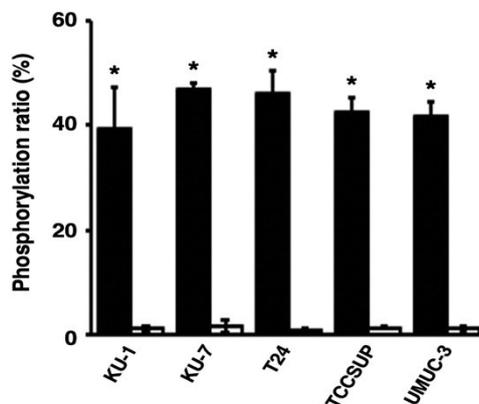


図 3. ヒト膀胱癌由来細胞からの活性化 PKC α の放出. 24 時間培養後の膀胱癌細胞 (black bars) または培地のみ (white bars) による 基質ペプチドのリン酸化率を算出 * p < 0.01

3.2 ヒト尿路上皮癌細胞の同所移植マウスモデルを使った尿中の活性化 PKC α の評価

ヒト膀胱癌の同所移植マウスモデルは、UMUC-3 細胞をマウスの膀胱に直接注入することに

よって作製した。このマウスから摘出したがん部および周辺の正常組織をウェスタンブロット、MALDI-TOF MS、さらに組織化学的に解析した結果、活性化 PKC α は正常膀胱組織よりも尿路上皮癌組織において高発現し、しかも活性化していることが確認された (図 4)。

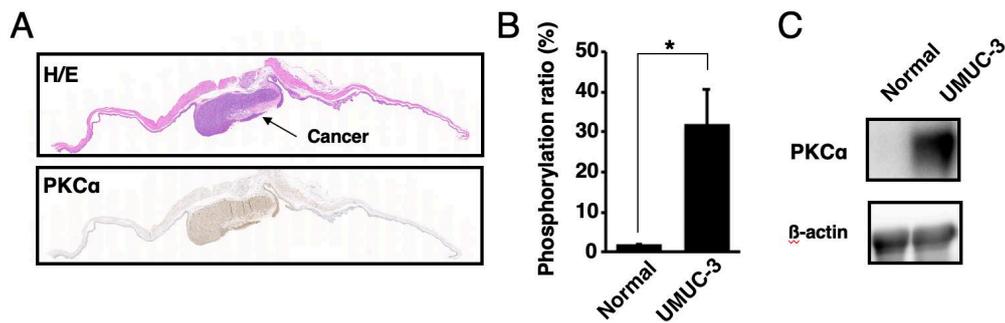


図 4. 尿路上皮癌組織と正常膀胱組織における活性化 PKC α の発現. (A) UMUC-3 細胞を移植した同所移植マウスの尿路上皮癌組織または正常膀胱組織の組織化学評価、組織切片をヘマトキシリン・エオジン (H/E) 染色し、抗活性化 PKC α 抗体で免疫組織化学的に染色、(B) 尿路上皮癌組織または正常膀胱組織からのライセートのリン酸化率および (C) ウェスタンブロット分析 (n = 3)。* p < 0.01.

次に、同所移植マウスから尿サンプルを採取し、尿上清または沈渣に基質ペプチドを反応させ、そのリン酸反応を追跡した。尿沈渣との反応では尿上清とのそれに比べ、より高い基質のリン酸化が認められた。これは沈殿物中に内皮から脱落した尿路上皮癌細胞が含まれるためと推察される。一方、正常マウスの尿上清や沈殿物とのリン酸化反応では、極めて低いリン酸化率しか観察されなかった (図 5)。これらの結果から、尿検体には活性化された PKC α が存在することが示唆された。

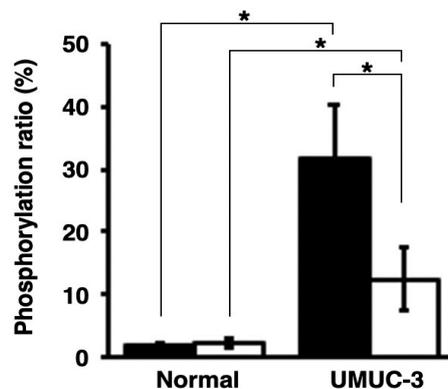


図 5. UMUC-3 による同所異種移植マウスと正常マウス (n = 3) から採取した尿サンプル中の活性化 PKC α の検出。尿沈渣 (black bars) または尿上清 (white bars) で PKC α 特異的ペプチドをリン酸化した後、リン酸化率を算出した。* p < 0.01.

3.3 活性化 PKC α の臨床的有用性評価

九州大学 研究倫理審査委員会 (IRB) において承認された実験計画に基づいて臨床研究を実施した。九州大学病院にて治療中の尿路上皮患者 28 名、健常者 25 名から採取した早朝尿を処理し、尿に含まれる活性化 PKC α を、その基質ペプチドとの反応と質量分析法による検出を組み合わせた方法で定量的に評価した。この結果、活性化 PKC α を指標とした尿路上皮検出能は特異度 89%以上、感度も 90%以上と従来の診断法に比べて有意に高かった。特に、尿細胞診の弱点である low-grade がんに対しても 89%以上の感度を示したことは特筆すべき成果である。引き続き、症例数と対象疾患を拡充した評価を継続しており、その詳細につい

ては適切な時期に公表したい。

3.4 バイオセンサの開発

これまでの質量分析法に代わって、活性化 PKC α を簡便かつ高精度に検出できるバイオセンサの開発を行った。このバイオセンサはリン酸化した基質ペプチドを抗原とする抗体反応を検出原理としている。その鍵となるモノクローナル抗体の作製を試みた結果、極めて特異性の高い抗体を産生するクローンが得られた。これによって、センサの感度をさらに向上させ、同時にバックグラウンドノイズを下げるのが期待できる。また単一のクローンを得ることにより、目的のモノクローナル抗体だけを安定かつ大量に確保できるため、高性能のセンサを安定的に生産する見通しが得られた。引き続き、この抗体を用いたバイオセンサの開発を継続する。

4. 研究成果

MALDI-TOF MS は、ペプチドのリン酸化を解析するための有用なツールである。しかし、タンパク質や脂質などの変動する生体分子を含むがん細胞や組織のライセートは、 α -シアノー-4-ヒドロキシ桂皮酸マトリックス (CHCA) マトリックスとライセートサンプルを 1:1 の容量比で使用すると結晶形成が妨害されてイオン化効率が低下するため、結果としてシグナル強度が低くなることが知られている。これらの問題は、リン酸化ペプチドを検出するために、マトリックスとサンプルの比率を 100:1 にすることで克服した。

PKC α はよく知られた癌関連タンパク質の一つであり、これまでも様々な癌で発現・活性化していることが報告されている。本研究では新たに膀胱癌においても活性化型 PKC α が発現していることを見出した。本研究で用いた尿路上皮癌細胞株は、病理組織学的な分類でグレード 1 から 3 に相当する細胞株を用いたが、そのすべてにおいて PKC α の活性化が確認された。これらの結果は、活性化型 PKC α が高悪性度だけでなく低悪性度の尿路上皮癌の診断のためのバイオマーカーとなり得ることを示唆している。実際、臨床研究においても low-grade がんに対して優れた感度を示した。現在、尿路上皮癌のスクリーニング検査のゴールドスタンダードとなっている尿細胞診は low-grade がんに対する感度が低く、臨床上の課題となっている。活性化した PKC α が尿中に放出されるメカニズムは不明であるが、細胞膜における PKC α の活性化が、尿中への放出に関係している可能性がある。例えば、活性化されたプロテインキナーゼ A (PKA) はがん細胞の細胞質にとどまるが、その N-ミリストイル化によって細胞膜との相互作用が誘導されることが知られている。この相互作用はがん細胞の外への PKA の分泌に重要な役割を果たしている。PKC α の活性化においても主要な活性化因子である DAG や、補因子である PS あるいは Ca²⁺ との反応に細胞膜との相互作用が重要と考えられ、その結果として細胞外への分泌が起こるのかもしれない。いずれにしても、尿路上皮癌患者の尿中に活性化 PKC α が検出された事実は、尿路上皮癌に対する新たなバイオマーカーとしての有用性を示した。引き続きバイオセンサの開発を進め、活性化型 PKC α を指標とする低侵襲かつ高精度なリキッドバイオプシーを確立したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13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 Akitake M, Yamaguchi A, Shiota M, Imada K, Tatsugami K, Yokomizo A, Naito S, Eto M:	4. 巻 39 (8)
2. 論文標題 Predictive Factors for Residual Cancer in Second Transurethral Resection for Non-muscle-invasive Bladder Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 4325-4328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.13598	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 Ohyama C, Kojima T, Kondo T, Naya Y, Inoue T, Tomita Y, Eto M, Hisasue S, Uemura H, Obara W, Kikuchi E, Sharma P, Galsky MD, Siefker-Radtke A, Grossfeld G, Collette S, Gooden K, Kimura G:	4. 巻 24 (9)
2. 論文標題 Nivolumab in patients with unresectable locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: CheckMate 275 2-year global and Japanese patient population analyses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 1089-1098
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01450-w	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 Kuroiwa K, Inokuchi J, Nishiyama H, Kojima T, Kakehi Y, Sugimoto M, Tanigawa T, Fujimoto H, Gotoh M, Masumori N, Ogawa O, Eto M, Ohyama C, Yokomizo A, Matsuyama H, Ichikawa T, Mizusawa J, Eba J, Naito S; Urologic Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG):	4. 巻 202 (6)
2. 論文標題 Impact of Previous, Simultaneous or Subsequent Bladder Cancer on Prognosis after Radical Nephroureterectomy for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Urol	6. 最初と最後の頁 1127-1135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/JU.0000000000000422	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 Matsumoto H, Shiraishi K, Azuma H, Inoue K, Uemura H, Eto M, Ohyama C, Ogawa O, Kikuchi E, Kitamura H, Shinohara N, Takahashi S, Tsuzuki T, Nakagawa M, Narumi Y, Nishiyama H, Habuchi T, Hinotsu S, Fujii Y, Fujimoto K, Fujimoto H, Mizowaki T, Matsuyama H	4. 巻 27 (5)
2. 論文標題 Clinical Practice Guidelines for Bladder Cancer 2019 edition by the Japanese Urological Association: Revision working position paper.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Urol	6. 最初と最後の頁 362-368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14210.	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 Kashiwagi E, Abe T, Kinoshita F, Ushijima M, Masaoka H, Shiota M, Netto GJ, Eto M, Miyamoto H	4. 巻 12 (6)
2. 論文標題 The role of adipocytokines and their receptors in bladder cancer: expression of adiponectin or leptin is an independent prognosticator.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Transl Res	6. 最初と最後の頁 3033-3045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Shiota M, Fujimoto N, Yamamoto Y, Takeuchi A, Tatsugami K, Uchiumi T, Matsuyama H, Eto M	4. 巻 69 (7)
2. 論文標題 Genome-wide association study of genetic variations associated with treatment failure after intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for non-muscle invasive bladder cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Immunother	6. 最初と最後の頁 1155-1163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-020-02533-8.	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 Matsumoto H, Shiraishi K, Azuma H, Inoue K, Uemura H, Eto M, Ohyama C, Ogawa O, Kikuchi E, Kitamura H, Shinohara N, Takahashi S, Tsuzuki T, Nakagawa M, Narumi Y, Nishiyama H, Habuchi T, Hinotsu S, Fujii Y, Fujimoto K, Fujimoto H, Mizowaki T, Matsuyama H	4. 巻 27 (9)
2. 論文標題 Clinical Practice Guidelines for Bladder Cancer 2019 update by the Japanese Urological Association: Summary of the revision.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Urol	6. 最初と最後の頁 702-709
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14281.	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 Kawano T, Tachibana Y, Inokuchi J, Kang JH, Murata M, Eto M.	4. 巻 22 (17)
2. 論文標題 Identification of Activated Protein Kinase C (PKC) in the Urine of Orthotopic Bladder Cancer Xenograft Model as a Potential Biomarker for the Diagnosis of Bladder Cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 9276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22179276.	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 Nagakawa S, Shiota M, Fujimoto N, Yamamoto Y, Blas L, Tsukahara S, Matsumoto T, Kashiwagi E, Takeuchi A, Inokuchi J, Uchiyama T, Matsuyama H, Eto M.	4. 巻 39 (10)
2. 論文標題 The impact of single-nucleotide polymorphisms on intravesical recurrence after bacillus Calmette-Guerin therapy for non-muscle invasive bladder cancer in a genome-wide association study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Urol Oncol	6. 最初と最後の頁 733.e17-733.e24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.urolonc.2021.05.034.	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 Kobayashi T, Takeuchi A, Nishiyama H, Eto M.	4. 巻 51 (10)
2. 論文標題 Current status and future perspectives of immunotherapy against urothelial and kidney cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 1481-1492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyab121.	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 Kawano T, Inokuchi J, Eto M, Murata M, Kang JH.	4. 巻 13 (11)
2. 論文標題 Activators and Inhibitors of Protein Kinase C (PKC): Their Applications in Clinical Trials.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1748
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics13111748.	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 Tomita Y, Yamamoto Y, Tsuchiya N, Kanayama H, Eto M, Miyake H, Thomas P, Yoshida M, Koide Y, Uemura Y, Pietro AD, Uemura H.	4. 巻 27 (2)
2. 論文標題 Avelumab first-line maintenance plus best supportive care (BSC) vs BSC alone for advanced pancreatic carcinoma: JAVELIN Bladder 100 Japanese subgroup analysis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 383-395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-02067-8.	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 Kobayashi M, Fujiyama N, Tanegashima T, Narita S, Yamamoto Y, Fujimoto N, Ueda S, Takeuchi A, Numakura K, Habuchi T, Matsuyama H, Eto M, Shiota M.	4. 巻 71 (3)
2. 論文標題 Effect of HLA genotype on intravesical recurrence after bacillus Calmette-Guerin therapy for non-muscle-invasive bladder cancer.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Immunol Immunother	6. 最初と最後の頁 727-736
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-021-03032-0.	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37件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 黒岩顕太郎、猪口淳一、西山博之、小島崇宏、筧 善行、杉元幹史、谷川俊貴、藤元博行、後藤百万、水澤純基、江場淳子、江藤正俊、内藤誠二
2. 発表標題 pT2-4上部尿路上皮癌に対する術後補助化学療法の意義-JCOG1110A研究より.
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田翔平、入江 厚、千住 覚、江藤正俊、西村泰治
2. 発表標題 Combination immunotherapy for advanced and chemoresistant mouse bladder cancer using peptide vaccines and PD-1 blockade.
3. 学会等名 第23回日本がん免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Imada K, Akamatsu S, Hayashi T, Matsuyama H, Eto M
2. 発表標題 Paternally Expressed Gene 10 (PEG10) Promotes Cell Growth, Invasion and Survival of Bladder Cancer.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ueda S, Irie A, Senju S, Eto M, Nishimura Y
2. 発表標題 Tumor-associated peptides vaccine enhances anti-tumor effect of PD-1 blockade in mouse chemoresistant bladder cancer.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江藤正俊
2. 発表標題 尿路上皮癌における薬物療法の現状と展望.
3. 学会等名 第84回日本泌尿器科学会東部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 門司恵介、今田憲二郎、柏木英志、武内在雄、塩田真己、猪口淳一、立神勝則、江藤正俊
2. 発表標題 マグネシウム製剤は尿路上皮癌患者においてGC療法後の腎障害を予防する.
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江藤正俊
2. 発表標題 難治性尿路上皮癌の診断と治療の現況と展望.
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柏木英志、阿部立郎、木下史生、今田憲二郎、猪口淳一、立神勝則、江藤正俊
2. 発表標題 アディボネクチンの発現は筋層非浸潤性膀胱癌の予後予測因子となりうる。
3. 学会等名 第40日本肥満学会・第37回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 猪口淳一、今田憲二郎、阿部立郎、門司恵介、柏木英志、武内在雄、塩田真己、立神勝則、江藤正俊
2. 発表標題 T1、High grade 膀胱癌における並存 CIS の予後に与える影響。
3. 学会等名 第71回西日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田翔平、入江 厚、千住 覚、江藤正俊、西村泰治
2. 発表標題 Effective combination immunotherapy for chemoresistant mouse bladder cancer using peptide vaccines and PD-1 blockade.
3. 学会等名 第71回西日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今田憲二郎、猪口淳一、阿部立郎、門司恵介、柏木英志、武内在雄、塩田真己、立神勝則、江藤正俊
2. 発表標題 BCG注入療法を施行したT1 high grade膀胱癌症例における上皮内癌併存の有無による予後への影響。
3. 学会等名 第12回BCG注入療法研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 牟田口 淳、榎原愛子、小林 聡、諸岡健一、江藤正俊
2. 発表標題 人工知能を用いた膀胱内視鏡における膀胱癌診断支援システムの構築.
3. 学会等名 第33回日本泌尿器内視鏡学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ueda S, Irie A Senju S, Eto M Nishimura Y
2. 発表標題 Effective combination immunotherapy for chemoresistant mouse bladder cancer using peptide vaccines and PD-1 blockade.
3. 学会等名 第48回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚原茂大、塩田真己、内海 健、松本信也、野田 望、松元 崇、門司恵介、柏木英志、江藤正俊
2. 発表標題 筋層浸潤膀胱癌における治療経過と血中循環 DNA(cfDNA) の推移.
3. 学会等名 第4回Liquid Biopsy研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柏木英志、阿部立郎、木下史生、今田憲二郎、塩田真己、江藤正俊
2. 発表標題 膀胱癌における leptin と adiponectin の発現は予後に相関する.
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武内在雄、塩田真己、Ong C、Gleave M、猪口淳一、江藤正俊
2. 発表標題 膀胱癌においてアンチセンスオリゴヌクレオチドを使用しセマフォリン3C をノックダウンさせることにより抗腫瘍効果が増強する。
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松元 崇、江藤正俊、Black P
2. 発表標題 癌抑制遺伝子 FBXW7 の機能喪失は MYC を介した筋層浸潤性膀胱癌の予後不良因子である。
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 猪口淳一、河野喬仁、村田正治、姜 貞勲、橘 洋子、門司恵介、柏木英志、武内在雄、塩田真己、江藤正俊
2. 発表標題 尿路上皮癌に対する新規尿中バイオマーカーの同定。
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 門司恵介、李 賢、阿部立郎、柏木英志、武内在雄、塩田真己、猪口淳一、江藤正俊
2. 発表標題 尿路上皮癌症例に対するGC療法においてマグネシウム製剤経静脈投与は腎障害を予防する。
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 猪口淳一、今田憲二郎、阿部立郎、門司恵介、柏木英志、武内在雄、塩田真己、立神勝則、江藤正俊
2. 発表標題 T1 high grade 膀胱癌症例における CIS 併発様式の影響。
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塚原茂大、塩田真己、内海 健、松元 崇、永川祥平、松本信也、野田 望、門司恵介、柏木英志、康 東天、江藤正俊
2. 発表標題 筋層浸潤膀胱癌における治療経過と循環腫瘍 DNA(ctDNA) の推移。
3. 学会等名 第5回Liquid Biopsy研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柏木英志、阿部立郎、木下史生、牛島美保、今田憲二郎、塩田真己、Netto JG、江藤正俊、宮本 浩
2. 発表標題 脂肪から分泌されるadipocytokineと膀胱癌との関係について。
3. 学会等名 第29回日本腎泌尿器疾患予防医学研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 江藤正俊
2. 発表標題 腎がん、尿路上皮がんに対する新たな治療展開。
3. 学会等名 第34回日本老年泌尿器科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matsumoto R, Yonese J, Kawahara T, Miyake H, Matsubara N, Uemura H, Eto M, Azuma H, Obara W, Terai A, Fukasawa S, Suekane S, Nishiyama H
2. 発表標題 Phase I/II study to evaluate the efficacy of TAS0313, a cancer peptide vaccine, combined with pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma.
3. 学会等名 2021 ASCO 57nd Annual Meeting
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Igami K, Uchiumi T, Shiota M, Tsukahara S, Eto M
2. 発表標題 Extracellular vesicles expressing CEACAM antigens in the urine of bladder cancer patients.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松元 崇、塩田真己、江藤正俊
2. 発表標題 膀胱癌において、FBXW7 の低発現は予後不良因子であるが、シスプラチンの恩恵を受ける可能性がある。
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柏木英志、阿部立郎、木下史生、塩田真己、Netto GJ、江藤正俊、武内在雄、猪口淳一、宮本 浩
2. 発表標題 脂肪から分泌される adipocytokine と膀胱癌との関係について。
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永川祥平、塩田真己、藤本直浩、山本義明、塚原茂大、松元 崇、柏木英志、武内在雄、猪口淳一、内海 健、松山豪泰、江藤正俊
2. 発表標題 非筋層浸潤性膀胱癌に対する BCG 療法後の膀胱内再発に関連した遺伝子変異.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚原茂大、塩田真己、内海 健、松元 崇、林 哲太郎、永川祥平、江藤正俊
2. 発表標題 筋層浸潤膀胱癌における DPYD 発現とゲムシタピンを含む化学療法の治療効果.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上田翔平、牛島美保、入江 厚、千住 覚、伊藤甲雄、浜名 洋、岸 裕之、小笠原康悦、宇高恵子、西村泰治、江藤正俊
2. 発表標題 マウスモデルにおける全遺伝子網羅的な In silicoアルゴリズムによる新規がん抗原の同定と難治性膀胱がんの克服.
3. 学会等名 第73回西日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚原茂大、塩田真己、内海 健、松元 崇、高松 大、孝橋賢一、林 哲太郎、永川祥平、門司恵介、柏木英志、康 東天、江藤正俊
2. 発表標題 Resistance to chemotherapy with gemcitabine associated with DPYD in muscle invasive bladder cancers (MIBC) .
3. 学会等名 第73回西日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 牟田口 淳、小田昌宏、柏木英志、門司恵介、木下史生、長沼英和、李 賢、武内在雄、塩田真己、猪口淳一、森 健策、江藤正俊
2. 発表標題 NBI膀胱内視鏡画像における人工知能tiny-YOLOによる腫瘍検出 リアルタイム診断支援システムを目指して .
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 猪口淳一、河野喬仁、村田正治、姜 貞勲、木下史生、松元 崇、李 賢、門司恵介、柏木英志、武内在雄、塩田真己、江藤正俊
2. 発表標題 尿路上皮癌に対する新規尿中バイオマーカーとしての活性型プロテインキナーゼC の有用性.
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土谷順彦、山本義明、植村天受、金山博臣、江藤正俊、三宅秀明、Powles T、吉田瑞樹、小出裕一郎、梅山佳子、Pietro AD、富田善彦
2. 発表標題 進行尿路上皮癌に対する一次化学療法の維持療法としてアベルマブ+BSC併用療法とBSC単独療法を比較したJAVELIN BLADDER 100試験の日本人サブグループ解析.
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚原茂大、塩田真己、内海 健、松元 崇、林 哲太郎、永川祥平、松本信也、野田 望、門司恵介、柏木英志、康 東天、江藤正俊
2. 発表標題 筋層浸潤膀胱癌におけるDPYD発現とゲムシタピンを含む化学療法の治療効果.
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塚原茂大、塩田真己、内海 健、松元 崇、永川祥平、松本信也、野田 望、門司恵介、柏木英志、康 東天、江藤正俊
2. 発表標題 循環腫瘍 DNA(ctDNA) による筋層浸潤膀胱癌の病性評価.
3. 学会等名 第6回Liquid Biopsy研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塚原茂大、塩田真己、高松 大、永川祥平、松元 崇、林 哲太郎、孝橋賢一、小田義直、内海 健、康 東天、江藤正俊
2. 発表標題 筋層浸潤膀胱癌における DPYD 発現とゲムシタピン耐性について.
3. 学会等名 第31回泌尿器科分子・細胞研究会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 膀胱癌診療ガイドライン2019年版作成委員会：松山豪泰、中川昌之、猪口淳一、都築豊徳、藤本清秀、藤井靖久、北村 寛、篠原信雄、江藤正俊、植村天受、西山博之、小川 修、井上啓史、菊地栄次、大山力、藤元博行、東 治人、羽瀧友則、溝脇尚志、鳴海善文、樋之津史郎、高橋 悟；	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 144
3. 書名 日本泌尿器科学会編：膀胱癌診療ガイドライン2019年版	

1. 著者名 領域横断の癌取扱い規約検討委員会 泌尿器科・病理・放射線科 腎癌取扱い規約 / 副腎腫瘍取扱い規約 / 泌尿器科・病理・放射線科 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約 / 泌尿器科・病理・放射線科 前立腺癌取扱い規約 / 精巣腫瘍取扱い規約 担当委員：江藤正俊、猪口淳一、今田憲二郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 369
3. 書名 日本癌治療学会、日本病理学会編：領域横断的がん取扱い規約第1版	

1. 著者名 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約作成委員会（第2版）：西山博之、高橋 悟、野々村祝夫、江藤正俊 他24名	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 180
3. 書名 日本泌尿器科学会、日本病理学会、日本医学放射線学会、日本臨床腫瘍学会編：腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約第2版	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 がんを診断するための方法、がん診断用組成物、がん診断用キット、がんの状態を評価する方法、並びにがん予防薬及び/又は治療薬をスクリーニングする方法	発明者 村田正治、河野喬仁、江藤正俊、猪口淳一、姜 貞勲	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/045257	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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	村田 正治 (Murata Masaharu) (30304744)	九州大学・先端医療オープンイノベーションセンター・教授 (17102)	
研究分担者	姜 貞勲 (Kang Jeong-Hun) (50423512)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長 (84404)	

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
---------	---------