

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390437

研究課題名（和文）

PSAを凌駕する新しい前立腺癌マーカー「RM2ハプトグロビンベーター」

研究課題名（英文）Dose a novel biomarker, RM2-Haptoglobin-beta, has the possibility to exceed PSA in predicting outcome of prostate cancer?

研究代表者

荒井 陽一（ARAI YOICHI）

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50193058

研究成果の概要（和文）：

前立腺癌の腫瘍マーカーである PSA は、前立腺癌に特異的ではなく、より有用な腫瘍マーカーとなり得る RM2-haptoglobin-beta の血清診断のアッセイシステムを開発することを目的として本研究を施行した。Haptoglobin 濃度は、PSA 値との関連はなく、前立腺癌と良性疾患でも差が見られなかった。一方、RM2-haptoglobin-beta は、Haptoglobin 濃度や非特異的反応などの影響で検出が不安定であることが判明したため、アッセイシステムにさらなる改良を加えて RM2-haptoglobin-beta をより安定に検出することが肝要と考えられた。

研究成果の概要（英文）：

In our previous study, haptoglobin-beta chain defined by RM2 is a novel serum marker that may be useful for detection of early prostate cancer when coupled with PSA as organ-specific marker because it is not specific to prostate cancer. In current study, we tried to establish the assay system of detecting haptoglobin-beta chain defined by RM2 from sera of prostate cancer patients.

There were no correlation between concentrations of haptoglobin and PSA. And more, there were no differences in concentrations of haptoglobin between sera of prostate cancer and sera of benign prostate disease. So it is necessary to improve the quality of detecting system of haptoglobin-beta chain defined by RM2.

交付決定額

（金額単位：円）

|         | 直接経費       | 間接経費      | 合計         |
|---------|------------|-----------|------------|
| 2009 年度 | 4,800,000  | 1,440,000 | 6,240,000  |
| 2010 年度 | 4,300,000  | 1,290,000 | 5,590,000  |
| 2011 年度 | 4,400,000  | 1,320,000 | 5,720,000  |
| 年度      |            |           |            |
| 年度      |            |           |            |
| 総計      | 13,500,000 | 4,050,000 | 17,550,000 |

研究分野：医歯薬学

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：前立腺癌、PSA、RM2、ハプトグロビンβ鎖、糖鎖マーカー

## 1. 研究開始当初の背景

前立腺癌の腫瘍マーカー PSA は、良性疾患でも高値を示すだけでなく前立腺癌の組織学

的悪性度を反映していないなどの問題点があり、新たな優れた腫瘍マーカーの開発が望まれている現状である。

PSA は、前立腺癌のスクリーニングに始まり治療効果判定や再発転移の指標など、臨床の現場で使用されているが、良性疾患でも PSA 高値となる症例があることや、前立腺癌の病理組織的悪性度 (Gleason grade) を反映しないことなどまだまだ改善の余地があり、PSA よりも有用な、新たな腫瘍マーカーの開発が望まれている現状である。

## 2. 研究の目的

前立腺癌の腫瘍マーカー PSA は、良性疾患でも高値を示すだけでなく前立腺癌の組織学的悪性度を反映していないなどの問題点があり、新たな優れた腫瘍マーカーの開発が望まれている現状である。

RM2 は、申請者らが糖鎖抗原に対する抗体として作成したものであるが、患者検体を用いた前立腺癌組織での検討の結果、Gleason grade を反映して前立腺癌細胞に反応することを見出ししている。

そこで、本研究では、RM2-haptoglobin-beta を前立腺癌の診断と悪性度を反映する血清マーカーとして使用するために、臨床的有用性について調査し、血清診断のアッセイシステムを開発することとする。本研究の成果により、RM2-haptoglobin-beta が、PSA のもつ問題を克服した新たな腫瘍マーカーになり得るものと、大いに期待される。

## 3. 研究の方法

(1) RM2-haptoglobin-beta の臨床的有用性の検討。前立腺生検を行って、癌か癌でないか判明している患者血清を用いて、RM2-haptoglobin-beta の発現をまず従来型のウエスタンブロッティング法にて調査し RM2-haptoglobin-beta の発現レベルと前立腺癌の関連を解析する。さらに、前立腺癌患者の病期や Gleason grade との相関を検討する。

(2) 前立腺生検組織での RM2 糖鎖の発現を免疫染色にて確認し、RM2 の臨床的有用性を検討する。

(3) 血清診断簡易アッセイシステムの確立の検討。簡易アッセイシステムの確立は多数症例の検査を短時間で行うために重要である。まず、サンドイッチ法による Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) 法を確立するため、haptoglobin-beta 鎖における RM2 の反応部位以外を認識するモノクローナル抗体の作成を試みる。企業の研究者と共同で、haptoglobin-beta 鎖を認識するもう一つのモノクローナル抗体の作成を試み、簡易アッセイシステムの構築を確立できるよう目指す。

## 4. 研究成果

最初に、前立腺癌患者血清中のハプトグロビ

ンβ鎖をモノクローナル抗体 RM2 を用いて安定に検出可能かどうか、ウエスタンブロッティングならびに ELISA にて検討を行った。その結果、一部の癌患者検体では、RM2 抗体によってハプトグロビンβ鎖を検出可能であり、良性前立腺癌患者検体では陰性であったが、ハプトグロビン濃度や非特異的反応などの影響で検出が不安定であり、さらなる改良の必要性が示唆された。また、これらの検討の中で、前立腺癌と比較し良性前立腺癌患者では、Haptoglobin 濃度に違いが認められる可能性が示唆されたため、多数例の患者検体を用いて、Haptoglobin 濃度と前立腺臨床像との関連性を検討した。

220 例 (前立腺癌患者 83 例、非前立腺癌患者 137 例) の患者血清を用いて、市販のキットを用いて Haptoglobin 濃度を測定し、PSA 濃度との関係を検討したが、あきらかな相関は認められなかった。また、前立腺癌患者と非癌患者においては、Haptoglobin 濃度に明らかな差は認められなかった。さらに、前立腺癌患者において、Haptoglobin 濃度と Gleason score との間に相関は認められなかった。

これらの検討から、前立腺癌患者においては、血清 Haptoglobin 濃度は、疾患の状態を反映していない可能性が示唆され、Haptoglobin β鎖を RM2 を用いて特異的に検出する安定したアッセイ方法の確立が必要であることが判明した。

## 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 22 件)

1. Kawamorita N, Kaiho Y, Nakagawa H, Miyazato M, Matsushita M, Arai Y.: Novel rat model of stress urinary incontinence with a retroflexed bladder. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2010 May;21(5):595-601. 査読有り

2. Kawasaki Y, Ito A., Withers DA, Taima T, Kakoi N, Saito S, Arai Y. Ganglioside DSGb5, preferred ligand for Siglec-7, inhibits NK cell cytotoxicity against renal cell carcinoma cells. Glycobiology. 2010 Nov;20(11):1373-9 査読有り

3. Namiki S, Arai Y. Health-related quality of life in men with localized prostate cancer. Int J Urol 2010, 17:125-38 (review). 査読有り

4. Ishidoya S, Kaiho Y, Ito A., Morimoto R, Satoh F, Ito S, Ishibashi T, Nakamura Y, Sasano H, Arai Y. Single-center Outcome of Laparoscopic Unilateral Adrenalectomy for Patients

With Primary Aldosteronism: Lateralizing Disease Using Results of Adrenal Venous Sampling.

doi:10.1016/j.urology.2010.12.042 査読有り

5. 石戸谷滋人, 荒井陽一, 佐藤文俊, 伊藤貞嘉, 高瀬圭, 石橋忠司, 中村保宏, 笹野公伸:【副腎疾患 最近の話題】原発性アルドステロン症診療の新たな流れ 各科連携の成果 内分泌外科 27(4), 235-240, 2010. 査読なし
6. 荒井陽一:ガイドラインと臨床試験 前立腺癌 日本癌治療学会誌 45(3), 1351-1357, 2010. 査読なし
7. Arai Y, Takei M, Nonomura K, Baba S, Habuchi T, Matsuda T, Takahashi S, Igawa M, Kaiho Y and Nakagawa H: Current use of the artificial urinary sphincter and its long-term durability: A nationwide survey in Japan Int Journal of Urology 16(1), 101-104, 2009. 査読有り
8. Arai Y, Kaiho Y, Takei M, Nonomura K, Baba S, Habuchi T, Matsuda T, Takahashi S, Igawa M and Nakagawa H: Burden of male stress urinary incontinence: A survey among urologists in Japan Int J Urol 16, 915-917, 2009. 査読有り
9. Arai Y, Kaiho Y: Re: Abel et al: Nerve-sparing prostatectomy and urinary function: a prospective analysis using validated quality-of-life measures. (Urology 2009; 73:1336-1340) Urology 74(6): 1382, 2009. 査読有り
10. Kaiho Y, Ito A, Numahata K, Ishidoya S, Arai Y: Retroperitoneoscopic Transureteroureterostomy with Cutaneous Ureterostomy to Salvage Failed Ileal Conduit Urinary Diversion. Eur Urol. 2009 Jun 16. [Epub ahead of print] 査読有り
11. Kaiho Y, Nakagawa H, Saito H, Ito A, Ishidoya S, Saito S, Arai Y. Nerves at the ventral prostatic capsule contribute to erectile function: initial electrophysiological assessment in humans. Eur Urol. 2009 Jan;55(1):148-54. 査読有り
12. Kawamorita N, Saito S, Ishidoya S, Ito A, Saito H, Kato M and Arai Y: Radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: Biochemical outcome Int J Urol 16(9), 733-738, 2009. 査読有り
13. 石戸谷滋人, 川崎芳英, 伊藤明宏, 佐藤文俊, 森本玲, 笹野公伸, 荒井陽一:【MEN および副腎疾患の診療をめぐる諸問題】MENにおける副腎褐色細胞腫の治療戦略

内分泌外科 26(4), 183-186, 2009 査読なし

14. 荒井陽一, 海法康裕:泌尿器科領域におけるトラブルシューティング 尿管回腸吻合部閉塞に対する1つの対処法 泌尿器外科 22(6), 771-773, 2009. 査読なし

15. 伊藤明宏, 荒井陽一:【RPLND(精巣腫瘍・尿管腫瘍)】精巣腫瘍に対する後腹膜到達法での腹腔鏡下 RPLND Source: Japanese Journal of Endourology and ESWL 22(1), 2-6, 2009. 査読なし

16. 荒井陽一, 海法康裕, 石戸谷滋人:【前立腺疾患の実地診療と最近の動向】前立腺がんに対する根治的手術 開創手術 日本医師会雑誌 138(2), 261-264, 2009. 査読なし

17. 折笠一彦, 伊藤明宏, 石戸谷滋人, 斎藤誠二, 荒井陽一:東北大学における再生検法と前立腺癌の病理学的ならびに臨床的特徴 泌尿器外科 22(8), 983-986, 2009. 査読なし

18. 荒井陽一, 海法康裕, 並木俊一, 石戸谷滋人:【前立腺全摘除術における海綿体神経温存・再建 update】海綿体神経の温存・再建の現状と問題点 泌尿器外科, 22(2), 109-116, 2009. 査読なし

19. 石戸谷滋人, 伊藤明宏, 齋藤英郎, 海法康裕, 折笠一彦, 山田成幸, 加藤正典, 中川晴夫, 斎藤誠二, 荒井陽一:東北大学における過去10年間の副腎腫瘍374例の成績.泌尿器外科. 22:340-341. 2009 査読なし

20. 荒井陽一, 海法康裕, 石戸谷滋人:特集 前立腺疾患の実地診療と最近の動向 前立腺がんに対する根治的手術-開創手術. 日医雑誌 138(2), 261-264, 2009 査読なし

21. 荒井陽一, 海法康裕, 石戸谷滋人:前立腺がんに対する根治的手術-開創手術 日医雑誌 第138巻・第2号 261-264 2009. 査読なし

22. 荒井陽一, 海法康裕:尿管回腸吻合部閉塞に対する一つの対処法 泌尿器外科 2009年 22(6), 771-773 査読なし  
[学会発表] (30件)

1. 山田成幸, 伊藤明宏, 宮里実, 泉秀明, 藤井紳司, 海法康裕, 石戸谷滋人, 荒井陽一:歯科領域の感染合併により, sunutinib 内服中に著明な血小板減少症を来した進行腎癌の1例 鹿児島 第62回日本泌尿器科学会西日本総会 2010. 11. 5

2. 石戸谷滋人, 齋藤英郎, 山田成幸, 三塚浩二, 宮里実, 海法康裕, 伊藤明宏, 中川晴夫, 渡辺みか, 荒井陽一:東北大学における神経温存前立腺全摘術の治療成績 第48回日本癌治療学会総会 京都市 2010. 10. 28-10. 30

3. 三塚浩二, 石戸谷滋人, 荒井陽一:

前立腺全摘標本からみた当科における active surveillance 適応基準の検討 第 48 回日本癌治療学会総会 京都市 2010.10.28-10.30

4. 山田成幸、齋藤英郎、菅藤哲、梶井成彦、宮里実、海法康裕、伊藤明宏、中川晴夫、石戸谷滋人、荒井陽一：東北大学病院における対側精巣生検および両側精巣腫瘍症例の臨床的検討 第 48 回日本癌治療学会総会 京都市 2010.10.28-10.30

5. 齋藤英郎、石戸谷滋人、海法康裕、山田成幸、三塚浩二、荒井陽一：限局性前立腺癌の手術、小線源、外照射治療における QOL の変化 第 48 回日本癌治療学会総会 京都市 2010.10.28-10.30

6. 石戸谷滋人、川崎芳英、山田成幸、三塚浩二、宮里実、齋藤英郎、海法康裕、伊藤明宏、中川晴夫、荒井陽一：両側性副腎疾患に対する一期的腹腔鏡下両側手術の経験 第 24 回日本 Endourology・ESWL 学会総会 京都市 2010.10.21-23

7. 宮里実、山田成幸、海法康裕、伊藤明宏、石戸谷滋人、荒井陽一：腹腔鏡下副腎摘出後の腹壁癒痕ヘルニアから左腎が嵌頓した一例 第 24 回日本 Endourology・ESWL 学会総会京都市 2010.10.21-23

8. 伊藤明宏、齋藤英郎、海法康裕、石戸谷滋人、荒井陽一：cT1a 腎癌に対する手術療法の検討 第 24 回日本 Endourology・ESWL 学会総会 京都市 2010.10.21-23

9. 齋藤英郎、石戸谷滋人、山田成幸、三塚浩二、川守田直樹、木田智、荒井陽一：前立腺癌小線源療法後の膀胱全摘術の経験：本邦 1 例目の報告 第 24 回日本 Endourology・ESWL 学会総会 京都市 2010.10.21-23

10. 佐藤琢磨、海法康裕、石戸谷滋人、荒井陽一：前立腺全摘術後の pad free rate の経時的変化について 第 24 回日本 Endourology・ESWL 学会総会 京都市 2010.10.21-23

11. 福士太郎、宮里実、嶋田修一、佐々木光晴、山田成幸、荒井陽一：割腹自殺企図による尿管断裂に対して後腹膜鏡下尿管尿管吻合術を施行した 1 例 第 24 回日本 Endourology・ESWL 学会総会 京都 2010.10.23

12. 海法康裕、荒井陽一、町田二郎、田中良典、内藤誠二、長谷川友紀、服部良平、松田公志、岡村菊夫：全国的なパス標準化に基づく前立腺癌手術における周術期管理法とアウトカムの変化 「前立腺手術周術期管理の標準化に関する研究」班 第 24 回日本 Endourology・ESWL 学会総会 京都 2010.10.21-23

13. 三塚浩二、林夏穂、佐藤友紀、泉秀明、佐々木光晴、齋藤英郎、伊藤明宏、石戸

谷滋人、荒井陽一：放射線併用化学療法により完全寛解が得られた男性原発性浸潤性尿道扁平上皮癌の一例 第 75 回日本泌尿器科学会東部総会 宇都宮市 2010.9.15-17

14. 嶋田修一、齋藤英郎、伊藤明宏、石戸谷滋人、赤松大二朗、後藤均、佐藤成、荒井陽一：東北大学における腎癌腫瘍塞栓手術症例 47 例の臨床的検討 第 75 回日本泌尿器科学会東部総会 宇都宮市 2010.9.15-17

15. 齋藤英郎、三塚浩二、伊藤明宏、荒井陽一：多発胸壁・肺転移を伴う巨大腎癌に対し分子標的薬治療および手術療法の併用にて一年間の癌無し状態が得られた一症例 第 75 回日本泌尿器科学会東部総会 宇都宮市 2010.9.16

16. 三塚浩二、林夏穂、佐藤友紀、泉秀明、佐々木光晴、齋藤英郎、伊藤明宏、石戸谷滋人、荒井陽一：放射線併用化学療法により完全寛解が得られた男性原発性浸潤性尿道扁平上皮癌の 1 例 第 75 回日本泌尿器科学会東部総会 宇都宮 2010.9.16

17. 宮里実、山田成幸、海法康裕、伊藤明宏、石戸谷滋人、荒井陽一：腹腔鏡下副腎摘出後の腎癒痕ヘルニアから左腎が嵌頓した 1 例 第 116 回日本泌尿器科学会沖縄地方会 宜野湾 2010.7.24

18. 石戸谷滋人、川崎芳英、伊藤明宏、海法康裕、森本玲、佐藤文俊、石橋忠司、笹野公伸、荒井陽一：原発性アルドステロン症ガイドライン」に準拠した局在診断に基づく、アルドステロン産生腺腫の大規模治療アウトカム 第 98 回日本泌尿器科学会総会 盛岡市 2010.4.27-30

19. 齋藤英郎、伊藤明宏、石戸谷滋人、荒井陽一：腎癌予後因子の前向き研究 ～手術治療の現状～ 第 98 回日本泌尿器科学会総会 盛岡市 2010.4.27-30

20. 齋藤英郎、伊藤明宏、石戸谷滋人、荒井陽一：東北大学関連施設における腎腫瘍治療の現状 第 98 回日本泌尿器科学会総会 盛岡市 2010.4.29

21. 伊藤明宏、齋藤英郎、海法康裕、中川晴夫、石戸谷滋人、荒井陽一：腹腔鏡下腎部分切除術のアウトカム 第 98 回日本泌尿器科学会総会 盛岡市 2010.4.27-30

22. 山田成幸、齋藤英郎、三塚浩二、宮里実、海法康裕、伊藤明宏、石戸谷滋人、荒井陽一：東北大学における精巣腫瘍癌死症例の臨床的検討 第 98 回日本泌尿器科学会総会 盛岡市 2010.4.27-30

23. 三塚浩二、石戸谷滋人、荒井陽一：75 歳以下で無治療経過観察を開始した早期前立腺癌症例の検討 第 98 回日本泌尿器科学会総会 盛岡市 2010.4.27-30

24. 川崎芳英、伊藤明宏、當麻武信、梶井成彦、齋藤誠一、荒井陽一：DSGb5 糖鎖は Siglec7 との interaction を介して NK 細胞

の細胞傷害活性を抑制する 第 68 回 日本癌学会総会 横浜 2009. 10. 2

25. 齋藤英郎、山田成幸、荒井陽一：東北大学単施設で治療導入した精巣腫瘍の治療成績。第 74 回日本泌尿器科学会東部総会。2009. 10. 28 松本

26. 齋藤英郎、伊藤明宏、石戸谷滋人、荒井陽一：東北大学関連施設における腎腫瘍治療の現状。第 47 回日本癌治療学会学術集会 2009. 10. 22 横浜

27. 川崎芳英、伊藤明宏、當麻武信、梶井成彦、齋藤誠一、荒井陽一：DSGb5 糖鎖が Siglec7 との interaction により NK 細胞の細胞傷害活性を抑制する 第 29 回 日本糖質学会年会 高山 2009. 9. 9

28. 伊藤明宏、海法康裕、福士太朗、大原英一郎、佐々木光晴、山田成幸、宮里実、石戸谷滋人、荒井陽一：両側同時に施行した後腹膜鏡下後腹膜リンパ節郭清術 第 23 回日本 Endourology・ESWL 学会総会 東京 2009. 11. 11-13

29. 山田成幸、伊藤明宏、林夏穂、海法康裕、石戸谷滋人、森川孝則、吉田寛、荒井陽一：肝浸潤を疑う腎癌に対して腹腔鏡補助下に根治的腎摘除術と肝部分切除術を同時に施行した 1 例 第 23 回日本 Endourology・ESWL 学会総会 東京 2009. 11. 11- 13

30. 齋藤英郎、石戸谷滋人、山田成幸、荒井陽一：東北大学における限局性前立腺癌に対する密封小線源永久挿入療法初期 100 例の経験～EPICによる前立腺全摘との QOL の比較～。第 23 回日本 Endourology・ESWL 学会総会。東京 2009. 11. 11

〔図書〕(計 5 件)

1. 荒井陽一、海法康裕、伊藤明宏、石戸谷滋人：【リスクで考える前立腺癌治療】リスクで考える各種治療法の適応と限界前立腺全摘除術における神経温存 Urology View8(2), 38-41, 2010.

2. 荒井陽一、海法康裕、伊藤明宏、石戸谷滋人：特集：リスクで考える前立腺癌治療 リスクで考える各種治療法の適応と限界 前立腺全摘除術における神経温存 Urology View 8(2), 38-41、メジカルビュー社、2010

3. 荒井陽一：シリーズ 25 機能温存・機能回復目指して 悩まないで！！前立腺がん術後の尿失禁に「人工尿道括約筋手術」がんサポート 10 エビデンス社 90, 85-89, 2010

4. 荒井陽一、加藤正典、海法康裕、中川晴夫：下部尿路機能障害 Q&A(第 6 回) 新膀胱作成後の下部尿路機能障害 Urology View 7(6), 103-107, 2009.

5. 荒井陽一：国際前立腺会議からの報

告 New Developments in the Treatment of Localized Prostate Cancer(限局性前立腺癌治療における新しい展開) 排尿障害プラクティス 17(2), 158-161, 2009. [産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻外科病態学講座泌尿器科学教室

<http://www.uro.med.tohoku.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

荒井 陽一 (ARAI YOICHI)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50193058

(2) 研究分担者

伊藤 明宏 (ITO AKIHIRO)

東北大学・病院・講師

研究者番号：70344661

三塚 浩二 (MITSUZUKA KOJI)

東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：80568171

(3) 連携研究者

齋藤 誠一 (SAITO SEIICHI)

琉球大学・医学部・教授

研究者番号：80235043