

機関番号：12602

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791490

研究課題名（和文）膀胱癌の浸潤能および化学放射線治療抵抗性獲得における p63 蛋白の役割の解析

研究課題名（英文）Roles of p63 in invasiveness and therapeutic resistance to chemo- and radiotherapy of bladder cancer

研究代表者

古賀 文隆（KOGA FUMITAKA）

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10285851

研究成果の概要（和文）：本研究の主目的は、膀胱癌の生物学的悪性度とp63発現消失との因果関係およびその背景にある分子生物学的機序の解明である。p63強発現膀胱癌細胞のp63蛋白のノックダウン系およびp63発現消失膀胱癌細胞のp63 DNA強制発現系の実験により、p63発現消失が浸潤能亢進の原因であることが判明した。その分子生物学的機序が、p63発現消失によるN-カドヘリン発現亢進、N-カドヘリンへのアダプター蛋白Shcの動員および結合、Erk経路の活性化、細胞遊走能・浸潤能の亢進であることを解明した。

研究成果の概要（英文）：The main purpose of this study was to investigate a role of p63 in invasive potential of bladder cancer and to clarify its molecular mechanism. We showed that loss of p63 potentiates invasive potential of bladder cancer cells *in vitro*. We propose its molecular mechanism as follows; increase in N-cadherin expression increase in recruitment of Shc to N-cadherin resultant activation of Erk signaling increase in cell motility and invasiveness.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：外科系臨床医学

科研費の分科・細目：泌尿器科学・腫瘍学

キーワード：膀胱癌、浸潤能、化学・放射線療法治療抵抗性、p63

1. 研究開始当初の背景

p63蛋白は、尿路上皮を含む重層化上皮の正常発生・正常構造の維持に必要不可欠な分子である。研究代表者はこれまでに、低悪性度の膀胱尿路上皮癌は正常膀胱尿路上皮同様のp63発現パターンを示すのに対し、浸潤・転移能の高い高悪性度の膀胱癌では高頻度にp63の発現が消失すること、p63発現消失が筋層浸潤膀胱癌患者の癌死と有意に関連することを報告してきた。しかしながら、p63発現消失と高い生物学的悪性度との因果関係は不明であった。

2. 研究の目的

膀胱癌の生物学的悪性度とp63発現消失との因果関係およびその背景にある分子生物学的機序の解明。

3. 研究の方法

(1) p63強発現膀胱癌細胞株におけるp63ノックダウン系での浸潤能の解析

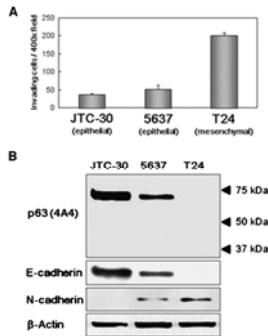
(2) p63発現欠失膀胱癌細胞株におけるp63強制発現系での浸潤能の解析

(3) p63 発現消失から浸潤能亢進に至る分子生物学的機序の解析

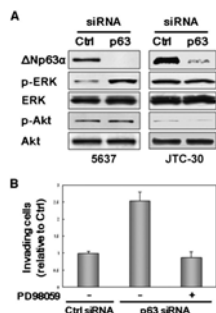
(4) p63 発現とシスプラチン感受性との関連の解析

4. 研究成果

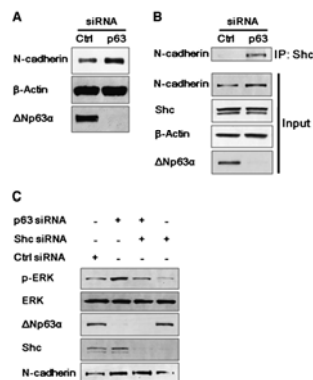
(1) 膀胱癌細胞株における p63 発現と浸潤能との関連: p63 発現量と浸潤能とは逆相関を示した。



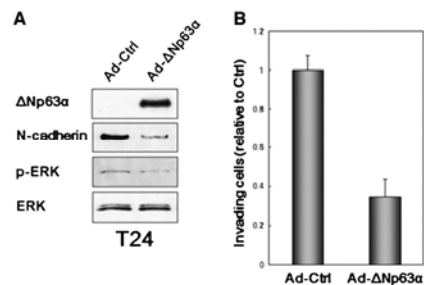
(2) p63 強発現膀胱癌細胞株における p63 発現消失は、Erk シグナル依存的に浸潤能を亢進させた。



(3) p63 発現消失による浸潤能亢進の分子生物学的機序は、N-カドヘリンの発現が亢進 N-カドヘリンのアプター蛋白である Shc への動員 Erk の活性化である。



(4) p63 発現欠失細胞に p63 蛋白を強制発現させると、N-カドヘリンの発現減少 Erk 活性低下により浸潤能も低下した。



(5) 低悪性度の膀胱癌が再発を繰り返すうちに悪性進展した膀胱癌症例の癌組織において実際に p63 発現消失と N-カドヘリン発現亢進を認め、上述の分子生物学的機序が実際の臨床症例において働いている可能性が示唆された。

(6) p63 強発現細胞株から分離した膀胱癌幹細胞集団の p63 発現は欠失しており、シスプラチン抵抗性が p63 陽性細胞集団と比較して高いことから、p63 発現消失と治療抵抗性との関連が示唆された。今後詳細について解析を進めていく予定である。

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6件)

Fukushima H, Koga F, Kawakami S, Fujii Y, Yoshida S, Ratoviitski E, Trink B, Kihara K. Loss of DeltaNp63alpha promotes invasion of urothelial carcinomas via N-cadherin/Src homology and collagen/extracellular signal-regulated kinase pathway. *Cancer Res* 69:9263-9270, 2009. 査読有

Koga F, Kihara K, Fujii Y, Yoshida S, Saito K, Masuda H, Kageyama Y, Kawakami S. Favourable outcomes of patients with clinical stage T3N0M0 bladder cancer treated with induction low-dose chemo-radiotherapy plus partial or radical cystectomy vs immediate radical cystectomy: a single-institutional retrospective comparative study. *BJU Int* 104:189-194, 2009. 査読有

Yoshida S, Koga F, Kawakami S, Ishii C, Tanaka H, Numao N, Sakai Y, Saito K, Masuda H, Fujii Y, Kihara K. Initial Experience of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging to Assess Therapeut

ic Response to Induction Chemoradiotherapy Against Muscle-invasive Bladder Cancer. Urology 75:387-391, 2010. 査読有

Koga F. Editorial comment to Cancer death from non-muscle invasive bladder cancer: Report of the Japanese Urological Association of data from the 1999-2001 registry in Japan. Int J Urol 17:913, 2010. 査読無

Koga F, Fukushima H, Kawakami S, Fujii Y, Yoshida S, Ratovitski E, Trink B, Kihara K. Loss of p63 promotes invasion of urothelial carcinomas. Eur Urol Suppl 9:291, 2010. 査読有

Koga F, Kihara K, Yoshida S, Saito K, Masuda H, Fujii Y, Kawakami S. Partial cystectomy after induction chemoradiotherapy possibly improved oncological outcomes of selective bladder-sparing protocol against muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol Suppl 9:37-38, 2010. 査読有

[学会発表](計4件)

Koga F, Fukushima H, Kawakami S, Fujii Y, Yoshida S, Ratovitski E, Trink B, Kihara K. Loss of p63 promotes invasion of urothelial carcinomas. 25th annual EAU congress, 2010.4.19, Barcelona, Spain.

古賀文隆、福島啓司、川上 理、藤井靖久、吉田宗一郎、Edward Ratovitski, Barry Trink, 木原和徳 . p63 の発現消失は尿路上皮癌の浸潤を促進する .第 98 回日本泌尿器科学会総会、2010.4.28, 盛岡 .

Koga F, Kihara K, Yoshida S, Saito K, Masuda H, Fujii Y, Kawakami S. Partial cystectomy after induction chemoradiotherapy possibly improved oncological outcomes of selective bladder-sparing protocol against muscle-invasive bladder cancer. 25th annual EAU congress, 2010.4.17, Barcelona, Spain.

Koga F, Kihara K, Yoshida S, Saito K, Masuda H, Fujii Y, Kawakami S. Selective bladder-sparing protocol by induction low-dose chemoradiotherapy plus partial cystectomy against muscle-invasive bladder cancer. 2010 Genitourinary Cancer Symposium, 2010.3.6, San Francisco, USA.

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計 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
<http://www.tmd.ac.jp/med/uro/index.htm>

6. 研究組織
(1) 研究代表者
古賀 文隆 (KOGA FUMITAKA)
東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10285851

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
()

研究者番号：