

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2015

課題番号：23592343

研究課題名(和文) 癌抑制因子ATBF1の細胞内局在をバイオマーカーとする膀胱癌悪性度診断法の開発

研究課題名(英文) A diagnostic marker for superficial urothelial bladder carcinoma: lack of nuclear ATBF1 (ZFHX3) by immunohistochemistry suggest malignant progression

研究代表者

川口 誠 (KAWAGUCHI, Makoto)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：50204699

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ATBF1は404kDaの癌抑制因子である。我々はこの巨大タンパクの全体像を把握するため、NからC末端まで、7カ所に特異抗体を作製した。新潟労災病院泌尿器科の膀胱癌117症例(全死亡21例、膀胱癌特異的死亡6例)で、7種の抗ATBF1抗体を使った病理組織化学的診断および患者の10年間予後を検討した。その結果、7種類すべての抗ATBF1抗体で、核染色性を示さない群と、いずれかの抗ATBF1抗体で核染色性を示した群を比較すると、後者の全生存率が有意に高いことが示された。以上の結果から、ATBF1は膀胱癌の全生存率判定に有用なバイオマーカーとして期待できる。

研究成果の概要(英文)：Pathological stage and grade have limited ability to predict the outcomes of superficial urothelial bladder carcinoma at initial transurethral resection. We are seeking a novel marker to distinguish high-risk cases to choose adequate treatment as soon as possible. A transcription factor, ATBF1 should be normally localized in the nucleus, but it has been observed in the cytoplasm of several cancers. When we distinguished two groups according to positive nuclear staining of ATBF1, we found a significant difference in overall survival and intravesical recurrence-free survival in ATBF1-positive compared with ATBF1-negative cases. Cleavage of ATBF1 increases cytoplasmic fragments of ATBF1 and reduces the amount of ATBF1 in the nucleus. Alteration of subcellular localization due to fragmentation of ATBF1 is related to the malignant character of urothelial carcinoma.

研究分野：病理診断学

キーワード：ATBF1 (ZFHX3) 膀胱表在癌 核での局在 免疫組織科学 Overall survival

1. 研究開始当初の背景

膀胱癌に対して、深達度、組織異型度が同じ腫瘍に対する治療方針は施設により一定しない。経尿道的腫瘍切除で完治を目指すか、化学・放射線・免疫療法追加、あるいは膀胱全摘を選択する場合も、定型的指針がないために臨床医を悩ませる。これは同じ深達度、異型度でも、緩徐に発育する腫瘍と、急速な進展を示し初期から膀胱全摘が必要な腫瘍が区別できないことに起因する。膀胱癌治療の現場で、使用が容易で信頼出来るバイオマーカーによる癌悪性度の鑑別が可能となれば、適切な治療法を初診時に判断できることになり、患者にとって大きな福音となる。

2. 研究の目的

膀胱癌の pTa (粘膜限局), Low grade 細胞群に含まれる高悪性度癌細胞の検出を行うこと。さらに高い確率で膀胱癌の 10 年予後予測を行うことが目的である。

3. 研究の方法

117 症例を使用し、7 種類の ATBF1 の抗体を使い、ATBF1 蛋白全長が核に存在する場合と、一部が核に存在する場合、ATBF1 蛋白の全長すべてが核に存在しない場合など、症例を群分けし、各群の 10 年にわたる予後を調査した。また、ATBF1 の核細胞質移行に関して、蛋白に存在する数個の核移行シグナルがその調節を行っていることを分子生物学的に検索した。

4. 研究成果

表在型の膀胱癌に関して最初の TUR (経尿道的膀胱生検) における検索で、ATBF1 が腫瘍細胞の核に存在するのか、細胞質に留まるのかの違いが予後を決定する新たなバイオマーカーになることを示す事が出来た。ATBF1 蛋白が細胞質に移行する事が高悪性度の指標となる。

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 3 件)

Uhm KO, Kim MJ, Kawaguchi M, Akatsu H, Miura Y, Misumi S, Hida H, Choi EK, Kim YS, Michikawa M, Jung CG.

ATBF1 is a novel amyloid- β protein precursor (A β PP) binding protein that affects A β PP expression.

J Alzheimers Dis. 2015;43(1):243-57.

査読有り

doi: 10.3233/JAD-140612

Zhang S, Kim TS, Dong Y, Kanazawa S, Kawaguchi M, Gao N, Minato H, Takegami T, Nojima T, Asai K, Miura Y.

AT motif binding factor 1 (ATBF1) is highly phosphorylated in embryonic brain and protected from cleavage by calpain-1.

Biochem Biophys Res Commun. 2012 Oct 26;427(3):537-41. 査読有り

doi: 10.1016/j.bbrc.2012.09.092.

Nishio E, Miura Y, Kawaguchi M, Morita A.

Nuclear translocation of ATBF1 is a potential prognostic marker for skin cancer.

Acta Dermatovenerol Croat.

2012;20(4):239-45. 査読有り

[学会発表](計 8件)

三浦裕、川口誠、Yu Dong、浅井清文
転写調節因子 ATBF1 の標的である
PDGFRB は ATM を細胞質内で活性化させ
酸化ストレスから神経細胞を守る
2014年11月25日~27日、第37回日本
分子生物学会、パシフィコ横浜(神奈川
県・横浜市)

川口誠、Yu Dong、岩崎竜馬、Kim Tae-Sun、
浅井清文、三浦裕
神経過興奮で起こる Purkinje 細胞の膨
化反応は ATM 欠損により消失する
2014年4月24日~26日、第103回日本
病理学会総会、広島国際会議場、ANA
クラウンプラザホテル広島(広島県・広
島市)

Makoto Kawaguchi、Yutaka Miura、Ryoma
Iwasaki、Dong Yu、Kiyofumi Asai
The ATBF1 transcription factor
induces PDGFRB which activates ATM in
the cytoplasm to protect cerebellar
neurons from oxidative stress.
2013年12月3日~6日、第36回日本分
子生物学会、神戸国際会議場・神戸国際
展示場・神戸ポートピアホテル(兵庫
県・神戸市)

川口誠、原昇、Bilim Vladimir、小池宏、
Dong Yu、Zhang Sheng、三浦裕
初回 TUR 膀胱癌細胞の、ATBF1 細胞内局
在により、膀胱癌患者の全生存率、非再
発生存率を予測出来る
2013年6月6日~8日、第102回日本病

理学会総会、ロイトン札幌・さっぽろ芸
文館(北海道・札幌)

内田好明、阿部香織、新発田雅晴、古村
裕紀、安田真大、小井戸綾子、川口誠、
井村穰二、斉藤仁昭、飯島達生
2 胆管癌における ATBF1 発現に関する
検討.

2013年6月6日~8日、第102回日本病
理学会総会、ロイトン札幌・さっぽろ芸
文館(北海道・札幌)

阿部香織、内田好明、新発田雅晴、古村
裕紀、安田真大、小井戸綾子、川口誠、
井村穰二、斉藤仁昭、飯島達生
肺癌における免疫組織化学的 ATBF1 発
現に関する検討.

2013年6月6日~8日、第102回日本病
理学会総会、ロイトン札幌・さっぽろ芸
文館(北海道・札幌)

湊宏、川口誠、三浦裕、張勝、中田聡
子、木下英理子、黒瀬望、福島万奈、
野島孝之

反応性中皮と悪性中皮腫における ATBF
1 の核細胞質発現:免疫組織化学的検討
2013年6月6日~8日、第102回日本病
理学会総会、ロイトン札幌・さっぽろ芸
文館(北海道・札幌)

川口誠、原昇、小池宏、Dong Yu、Kim
Tae-Sun、JungCha-gyun、三浦裕
膀胱癌細胞において、ATBF1(ZFH3)の分
断化による細胞内局在変化によりその
癌抑制機能は減弱する Fragmentation
of ATBF1 alters its subcellular
localization in cancer cells

2011年12月13日~16日、第34回分子
生物学会、パシフィコ横浜（神奈川県・
横浜市）

〔図書〕（計 0件）

〔産業財産権〕

出願状況（計 0件）

取得状況（計 0件）

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川口 誠（Kawaguchi, Makoto）

名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号：50204699

(2) 研究分担者

三浦 裕（MIURA, Yutaka）

名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：90285198

(3) 連携研究者

なし