

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462394

研究課題名(和文) DSGb5糖鎖は、泌尿器癌バイオマーカーになり得るか？

研究課題名(英文) Ganglioside DSGb5 as a biomarker of prostate cancer

研究代表者

佐藤 信 (Sato, Makoto)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：70282134

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：DSGb5は、転移を有する患者の腎癌組織から同定され新規構造物として報告されたガングリオシドである。DSGb5発現の臨床的意義を明らかにすることを目的として、腎癌患者組織でのDSGb5の発現と臨床病理学的因子、予後との関連を比較検討した。DSGb5高発現例では血管侵襲を有意に多く認め、DSGb5高発現例では予後不良であった。DSGb5糖鎖の機能を明らかにし、早期診断や予後予測、新規治療への応用などが、期待される。

研究成果の概要(英文)：DSGb5 is a ganglioside originally isolated from tissue extracts of renal cell carcinoma (RCC) with metastasis. In this study, we investigated the clinicopathological significance of DSGb5 expression in RCC and outcomes of RCC patients. Microvascular invasion was observed in the DSGb5 high expression group. Patients in the DSGb5 high expression group showed significantly lower recurrence-free survival as compared with those in the DSGb5 low expression group. In the present study, DSGb5 expression was associated with microvascular invasion in RCC tissues, and patients with DSGb5 high expression showed significantly lower recurrence-free survival rates. These findings suggest that DSGb5 expressed in RCC is correlated with metastasis and is a potential predictor for identifying patients who experience metastasis after surgery.

研究分野：泌尿器科

キーワード：泌尿器科学 腫瘍学 腎癌 糖鎖 ガングリオシド DSGb5

1. 研究開始当初の背景

腎癌には、早期発見や根治治療後の治療経過を反映するような腫瘍マーカーはなく、新しい腫瘍マーカーの開発が望まれている現状である。当科では泌尿器科癌の糖鎖発現と臨床像との比較検討を行ってきた結果、腎癌転移巣や早期に転移を来した腎癌原発巣より DSGb5 糖鎖を同定し、モノクローナル抗体 5F3 を作成している。表に糖鎖構造と抗体を示す。

名称	糖鎖構造	抗体
DSGb5	NeuAcα-3Galβ3GalNAcβ3Galα4Galβ4Glcβ1Cer NeuAcα6	5F3

これまで行ってきた腎癌細胞を用いた解析により、DSGb5 が NK 細胞障害活性抑制と腎癌細胞運動能を亢進させる知見が得られている。

2. 研究の目的

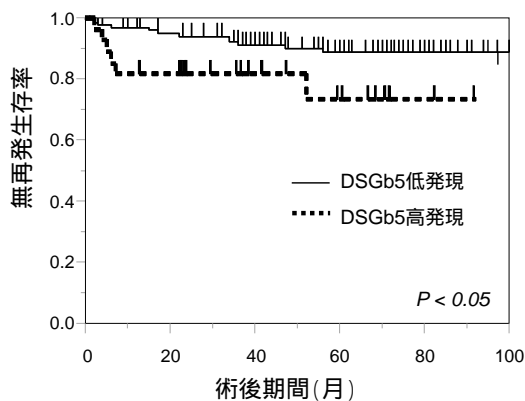
腎癌での DSGb5 発現の臨床的意義を明らかとし、DSGb5 を腎癌患者の摘出標本での臨床病理学的所見や、腎癌手術後の予後を予測するバイオマーカーとして開発することを目的として、本研究を行った。

3. 研究の方法

2007 年 1 月～2012 年 12 月までに手術を施行した腎癌患者 156 例のホルマリン固定パラフィンブロックに対して、抗 DSGb5 抗体 5F3 を用いた免疫染色を行い、DSGb5 の発現と臨床病理学的因子、予後との関連を比較し、DSGb5 発現の臨床的意義を検討した。

4. 研究成果

DSGb5 高発現例では血管侵襲を有意に多く認めた。平均観察期間は 51 か月で、術後 18 例(12%)に転移を認め、転移発現までの中央値は低発現例で 51 ヶ月、高発現例で 38 ヶ月であり、5 年無増悪生存率においても DSGb5 高発現例で予後不良であった。(図)



腎癌組織での DSGb5 発現が血管侵襲と有意に相関する結果が得られ、これまで認められている DSGb5 による細胞運動能亢進によるものと推察された。また、DSGb5 高発現例では早期に転移を認め予後不良であり、DSGb5 による NK 細胞障害活性抑制により免疫学的寛容を得ている可能性が推察された。DSGb5 糖

鎖の機能を明らかにし、早期診断や予後予測、新規治療への応用などが、期待される。

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 19 件)

1. Takasaki S, Kikuchi M, Kawasaki Y, Ito A, Arai Y, Yamaguchi H, Mano N. Severe toxicity induced by accumulation of active sunitinib metabolite in a Japanese patient with renal cell carcinoma: a case report. J Med Case Rep. 2017;11(1) 28. DOI:10.1186/s13256-016-1185-z(査読有り)
2. Konno M, Mitsuzuka K, Yamada S, Yamashita S, Kaiho Y, Ito A, Watanabe M, Arai Y. A Case of Adult Metastatic Rhabdomyosarcoma of the Prostate Cured by Long-Term Chemotherapy with Local Radiation. Urologia internationalis. 2017. DOI:10.1159/000473861 (査読有り)
3. Itoh J, Ito A, Shimada S, Kawasaki Y, Kakoi N, Saito H, Mitsuzuka K, Watanabe M, Satoh M, Saito S, Arai Y. Clinicopathological significance of ganglioside DSGb5 expression in renal cell carcinoma. Glycoconjugate journal. 2017;34(2):267-73. DOI:10.1007/s10719-017-9763-x(査読有り)
4. Yamashita S, Ito A, Mitsuzuka K, Tochigi T, Namima T, Soma F, Aizawa M, Ioritani N, Kaiho Y, Arai Y. Clinical implications of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2016;23(5):378-84. DOI:10.1111/iju.13054 (査読有り)
5. Yamashita S, Fujii S, Kamiyama Y, Kawasaki Y, Izumi H, Kawamorita N, Mitsuzuka K, Adachi H, Kaiho Y, Ito A, Arai Y. Impact of Tissue Sealing Sheet on Erectile Dysfunction in a Rat Model of Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. The journal of sexual medicine. 2016;13(10):1448-54. DOI:10.1016/j.jsxm.2016.07.015 (査読有り)
6. Namiki S, Mitsuzuka K, Kaiho Y, Yamada S, Adachi H, Yamashita S, Saito H, Ito A, Nakagawa H, Takegami M, Arai Y. Serum luteinizing hormone

- concentration is significantly associated with recovery of urinary function after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2016;117(3):450-5. DOI:10.1111/bju.13083 (査読有り)
7. Kaiho Y, Yamashita S, Ito A, Kawasaki Y, Izumi H, Kawamorita N, Adachi H, Mitsuzuka K, Arai Y. Phosphodiesterase type 5 inhibitor administered immediately after radical prostatectomy temporarily increases the need for incontinence pads, but improves final continence status. *Investig Clin Urol.* 2016;57(5):357-63. DOI:10.4111/icu.2016.57.5.357(査読有り)
 8. Kaiho Y, Mitsuzuka K, Yamada S, Saito H, Adachi H, Yamashita S, Izumi H, Ito A, Arai Y. Urinary straining contributes to inguinal hernia after radical retropubic prostatectomy. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association.* 2016;23(6):478-83. DOI:10.1111/iju.13078 (査読有り)
 9. Namiki S, Mitsuzuka K, Kaiho Y, Yamada S, Adachi H, Yamashita S, Saito H, Ito A, Nakagawa H, Takegami M, Arai Y. Serum luteinizing hormone concentration is significantly associated with recovery of urinary function after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2015. DOI:10.1111/bju.13083 (査読有り)
 10. Kinoshita H, Nakagawa K, Usui Y, Iwamura M, Ito A, Miyajima A, Hoshi A, Arai Y, Baba S, Matsuda T. High-definition resolution three-dimensional imaging systems in laparoscopic radical prostatectomy: randomized comparative study with high-definition resolution two-dimensional systems. *Surgical endoscopy.* 2015;29(8):2203-9. DOI:10.1007/s00464-014-3925-8(査読有り)
 11. Kawasaki Y, Ito A, Kakoi N, Shimada S, Itoh J, Mitsuzuka K, Arai Y. Ganglioside, Disialosyl Globopentaosylceramide (DSGb5), Enhances the Migration of Renal Cell Carcinoma Cells. *The Tohoku journal of experimental medicine.* 2015;236(1):1-7. DOI:10.1620/tjem.236.1 (査読有り)
 12. Kamiyama Y, Mitsuzuka K, Watanabe M, Kawamorita N, Yamada S, Kaiho Y, Ito A, Nakagawa H, Arai Y. Chemotherapy with Gemcitabine and Cisplatin for Advanced Ductal Adenocarcinoma of the Prostate: Clinical Courses of Two Patients. *The Tohoku journal of experimental medicine.* 2015;237(4):317-21. DOI:10.1620/tjem.237.317 (査読有り)
 13. Shimada S, Ito A, Kawasaki Y, Kakoi N, Taima T, Mitsuzuka K, Watanabe M, Saito S, Arai Y. Ganglioside disialosyl globopentaosylceramide is an independent predictor of PSA recurrence-free survival following radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014;17(2):199-205. DOI:10.1038/pcan.2014.9 (査読有り)
 14. Sasaki M, Ishidoya S, Ito A, Saito H, Yamada S, Mitsuzuka K, Kaiho Y, Shibuya D, Yamaguchi T, Arai Y. Low Percentage of Free Prostate-specific Antigen (PSA) Is a Strong Predictor of Later Detection of Prostate Cancer Among Japanese Men With Serum Levels of Total PSA of 4.0 ng/mL or Less. *Urology.* 2014;84(5):1163-7. DOI:10.1016/j.urology.2014.04.055(査読有り)
 15. Namiki S, Kaiho Y, Mitsuzuka K, Saito H, Yamada S, Nakagawa H, Ito A, Arai Y. Long-term quality of life after radical prostatectomy: 8-Year longitudinal study in Japan. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association.* 2014. DOI:10.1111/iju.12586 (査読有り)
 16. Miyazato M, Kaiho Y, Mitsuzuka K, Yamada S, Namiki S, Saito H, Ito A, Nakagawa H, Ishidoya S, Saito S, Arai Y. Impact of prostate size on urinary quality of life scores after open radical prostatectomy: a single-center experience. *Scandinavian journal of urology.* 2014;48(2):146-52. DOI:10.3109/21681805.2013.836723 (査読有り)
 17. Mitsuzuka K, Yamashita S, Namiki S, Yamada S, Sato K, Saito H, Kaiho Y, Ito A, Nakagawa H, Arai Y. Low-dose maintenance gemcitabine-carboplatin chemotherapy could be an alternative to continuous standard chemotherapy for patients with metastatic urothelial carcinoma. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association.* 2014. DOI:10.1111/iju.12532 (査読有り)
 18. Katayama H, Ito A, Kakoi N, Shimada S, Saito H, Arai Y. A case of renal cell

carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus diagnosed during pregnancy. *Urologia internationalis*. 2014;92(1):122-4.

DOI:10.1159/000354351 (査読有り)

19. Ito A, Kaiho Y, Arai Y. Retroperitoneoscopic Cutaneous Ureterostomy in the Supine Position to Relieve Painful Urinary-related Symptoms in an Advanced Anal Canal Cancer Patient. *Urology Case Reports*. 2014;2(1):5-7. DOI:10.1016/j.eucr.2013.11.008 (査読有り)

〔学会発表〕(計7件)

1. 伊藤淳、伊藤明宏、川崎芳英、三塚浩二、佐藤信、他、腎癌における DSGb 糖鎖発現の臨床病理学的意義、第 26 回泌尿器科分子・細胞研究会、2017 年 03 月 10 日～11 日、大分市、全労済ソレイユ
2. 伊藤淳、伊藤明宏、川崎芳英、三塚浩二、佐藤信、他、腎癌における DSGb 糖鎖発現の臨床病理学的意義、第 54 回日本癌治療学会学術集会、2016 年 10 月 20 日～22 日、横浜市、パシフィコ横浜
3. 伊藤明宏、泌尿器癌におけるガングリオシド糖鎖の役割、第 81 回日本泌尿器科学会東部総会、2016 年 10 月 07 日～10 日、青森市、ホテル青森
4. 伊藤淳、伊藤明宏、川崎芳英、三塚浩二、佐藤信、他、腎癌における DSGb 糖鎖発現の意義、第 81 回日本泌尿器科学会東部総会、2016 年 10 月 07 日～10 日、青森市、リークステーションホール青森
5. 伊藤明宏、他、フロンティア企画(オンコロジー一般(糖鎖生物学)「糖鎖は泌尿器癌の真髄を語る!」、第 104 回日本泌尿器科学会総会、2016 年 4 月 23 日～25 日、仙台市、仙台国際センター
6. 嶋田修一、伊藤明宏、他、前立腺癌の PSA 再発を予測する新規腫瘍マーカー、第 102 回日本泌尿器科学会総会、2014 年 4 月 24 日～27 日、神戸市、神戸国際会議場
7. 嶋田修一、伊藤明宏、他、前立腺癌の PSA 再発を予測する新規腫瘍マーカー、第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 9 月 25 日～27 日、横浜市、パシフィコ横浜

〔図書〕(計6件)

1. 伊藤明宏、他、日本臨牀社、日本臨牀 74 巻 増刊号 3. 新前立腺学-最新の基礎研究と診断・治療-、VI 臨床応用を目指した基礎研究 バイオマーカーの開発・前立腺癌の糖鎖マーカーとしての disialosyl globopentaosyl- ceramide (DSGb5)、2016、p.196-200
2. 伊藤明宏、荒井陽一。【ここが知りたい! 筋層非浸潤性膀胱癌-エキスパートが答える日常診療の疑問点】 上部尿路癌 上

部尿路癌術後の膀胱内再発予防 質問: 上部尿路癌の手術後の膀胱内再発予防のためには、何が推奨されますか? 医学書院、臨床泌尿器科。2016;70(2):178-182

3. 海法康裕、三塚浩二、伊藤明宏、他。【ロボット時代の泌尿器科手術(2)-新たな術式への挑戦】 腎癌に対するロボット支援腎部分切除術 後腹膜到達法。医学書院、臨床泌尿器科。2015;69(11):900-904.
4. 山田成幸、齋藤英郎、伊藤明宏、他。【オンコロジーエマージェンシー】 精巣腫瘍における Oncologic Emergency: Choriocarcinoma Syndrome に対する集学的治療。篠原出版社、癌の臨床。2014;60(1):9-15.
5. 山田成幸、齋藤英郎、伊藤明宏、他。Genitourinary Tumor 泌尿器系腫瘍 精巣腫瘍 精巣腫瘍におけるトピックス。癌と化学療法社、癌と化学療法。2014;41(1):50-54
6. 伊藤明宏、齋藤英郎、荒井陽一。【分子標的薬時代の進行腎癌に対する外科治療】 腹腔鏡下にどこまで可能か? 医学図書出版、泌尿器外科。2014;27(5):799-803.

〔その他〕

ホームページ
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
佐藤 信 (SATO MAKOTO)
東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師
研究者番号: 70282134

(2)研究分担者

伊藤 明宏 (ITO AKIHIRO)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 70344661

三塚 浩二 (MITSUZUKA KOJI)
東北大学・病院・講師
研究者番号: 80568171

川崎 芳英 (KAWASAKI YOSHIHIDE)
東北大学・病院・助教
研究者番号: 8072256