

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 27 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462419

研究課題名(和文) 抗アンドロゲン療法による膀胱癌の再発抑制

研究課題名(英文) Effect of androgen deprivation therapy on bladder cancer recurrence

研究代表者

泉 浩司 (IZUMI, Koji)

横浜市立大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：00721531

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌に対する抗アンドロゲン療法(ADT)が膀胱癌の再発を抑制することを報告した。前立腺癌20,328例のうち239例の膀胱癌合併症例を抽出し、条件を満たす162例についてnon-ADT群76例とADT群86例について検討した。5年無再発生存率はそれぞれ40%と76%であり、ADT群で有意に延長していた($p<0.001$, HR=0.29)。さらに、ADT群におけるAR、ER、ERと再発の関係を検討したところ、AR陽性例で再発率が優位に低かった。一方、ER、ERの発現と再発との関連は認めなかった。これらのことは、ADTがARシグナルを介して膀胱癌の再発を抑制していることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：We investigated effect of androgen deprivation therapy (ADT) for prostate cancer (PC) on bladder cancer (BC) recurrence. We reviewed 20,328 patients with prostate cancer (PC) and identified 239 bladder cancer (BC). 162 patients made up the final cohort and 86 patients received ADT and 76 patients did not. 5-year recurrence-free survival (RFS) of BC was 40% in no-ADT patients and 76% in ADT patients. In multivariate analysis, ADT was an independent prognosticator for BC recurrence and its hazard ratio was 0.29. Since most of the ADT patients received luteinizing hormone-releasing hormone which deprives estrogens as well as androgens, we investigated expressions of androgen receptor (AR)/ estrogen receptor (ER) /ER in ADT patients. Although AR expression significantly correlated with better RFS, ER /ER expression showed no correlation with BC recurrence. These results suggest the preventive effect of ADT on BC recurrence is mediated by AR but not ER /ER signal.

研究分野：膀胱癌

キーワード：膀胱癌 アンドロゲン アンドロゲンレセプター 抗アンドロゲン療法

1. 研究開始当初の背景

未治療膀胱癌の 80% は筋層非浸潤性膀胱癌であり、経尿道的手術が行われる。しかし、約半数に再発を認め、経過とともに約 10% が筋層へ進展することが知られており、これらを可能な限り抑制することが重要課題である。

2. 研究の目的

膀胱癌は男性に 3-4 倍多く発生し、約半数の症例で再発をきたすという特徴を持つ。再発予防を目的に膀胱内への薬物注入療法が行われるが、その効果は満足できるものではない。我々は細胞株や動物を用いた基礎研究でアンドロゲンレセプター (AR) シグナルが膀胱癌の発生と進展に関与することを報告してきた。しかし、臨床的に AR シグナルが膀胱癌の発生、進展に関与するか結論が出ていない。我々は後ろ向き臨床研究において前立腺癌に対する抗アンドロゲン療法が膀胱癌の再発を抑制することを世界で初めて報告した。本研究ではこれら知見をさらに深め、前立腺癌で確立している安全性の高い抗アンドロゲン療法の膀胱癌へ応用を目指す。

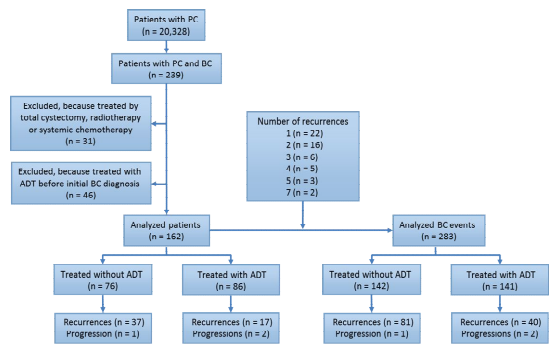
3. 研究の方法

我々は前立腺癌と膀胱癌の合併症例において抗アンドロゲン療法の膀胱癌再発に対する効果を後ろ向きに検討し、臨床検体において AR とその関連分子を免疫組織学的に調べ、臨床的予後との関連を検討する。抗アンドロゲン療法による再発抑制効果と AR 発現の間に関連が認められれば膀胱上皮における AR シグナルが膀胱癌を促進する直接的な証明となる。また、EGFR, β -catenin、p53、CD24、UGT1A など、基礎実験で明らかにしてきた AR シグナルとの関連タンパクについてもその発現を検討する。

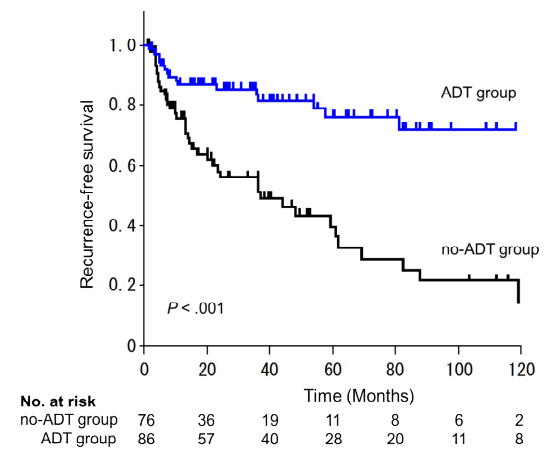
4. 研究成果

(1) 抗アンドロゲン療法 (Androgen deprivation therapy: ADT) の膀胱癌再発に与える影響

前立腺癌に対して行われる ADT が併発する膀胱癌の再発に与える影響を後ろ向きに研究した。前立腺癌患者 20,328 例のうち 239 例の膀胱癌を合併していた条件を満たす 162 例のうち、non-ADT 群 76 例と ADT 群 86 例について検討した。



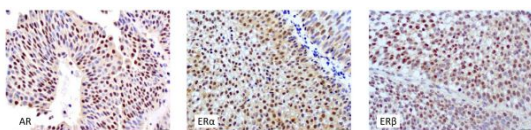
膀胱癌の 5 年無再発生存率はそれぞれ 40% と 76% であり、ADT 群で有意に延長していた ($p < 0.001, HR = 0.29$)



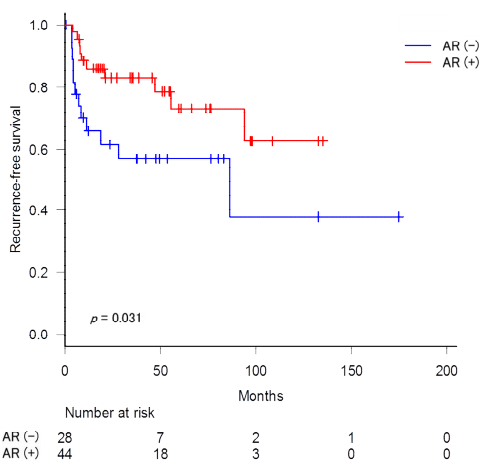
(2) ステロイドホルモンレセプターの発現と再発の関係

(1) の検討では、90% 以上の患者で Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist が ADT として投与されて

いた。LHRH agonist はアンドロゲンのほか、エストロゲンも低下させることと、膀胱癌においてエストロゲンレセプター (ER) シグナルの関与も報告されていることから、ADT の膀胱癌再発抑制効果にどちらのシグナルが関与しているかは明らかにできなかった。そのため、ADT 群において腫瘍の AR/ER α /ER β の発現を調べ、再発との関係を検討した。AR/ER α /ER β の陽性率はそれぞれ 61.1%、30.6%、54.2%であった。



再発との関係を検討したところ、AR 陽性例で再発率が優位に低かった一方、ER α 、ER β の発現と再発との関連は認めなかつ



た。これらのことは、ADT が AR シグナルを介して膀胱癌の再発を抑制していることを示唆している。

(3) ADT 施行群、非施行群における AR 関連タンパクの発現

基礎研究で明らかにされてきたタンパク質の発現を ADT 施行中の再発例と ADT 非施行中の再発例において免疫染色法で検討した。 β -catenin、p53、UGT1A の発現について現在検討中である。

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 2 件)

1. Izumi K, Taguri M, Miyamoto H, Hara Y, Kishida T, Chiba K, Murai T, Hirai K, Suzuki K, Fujinami K, Ueki T, Udagawa K, Kitami K, *et al.* Androgen deprivation therapy prevents bladder cancer recurrence. *Oncotarget*. 査読有 2014; 5: 12665–74.
2. Izumi K, Ito Y, Miyamoto H, Miyoshi Y, Ota J, Moriyama M, Murai T, Hayashi H, Inayama Y, Ohashi K, Yao M, Uemura H. Expression of androgen receptor in non-muscle-invasive bladder cancer predicts the preventive effect of androgen deprivation therapy on tumor recurrence. *Oncotarget*. 査読有 2016; 7: 14153–60.

〔学会発表〕(計 6 件)

1. Izumi K. Androgen deprivation therapy prevents recurrence of bladder cancer. The 102th Annual Meeting of Japanese Urological Association, April 2014, Kobe, Japan
2. Izumi K. The Impact of Androgen Deprivation Therapy on Bladder Cancer Recurrence. The 6th Annual Meeting of European Multidisciplinary Meeting of Urologic Cancer, Nov, 2014, Lisbon, Portugal
3. Izumi K. Androgen Deprivation Therapy Prevents Recurrence of Bladder Cancer. European Association of Urology Annual meeting 2015, Mar 2015, Madrid, Spain

4. Izumi K. Androgen Deprivation Therapy Prevents Recurrence of Bladder Cancer. Japanese Urological Association Annual meeting 2015, Apr 2015, Kanazawa, Japan
5. Izumi K. Androgen Deprivation Therapy Prevents Recurrence of Bladder Cancer. American Urological Association Annual meeting 2015, May 2015, New Orleans, USA
6. Izumi K. Expression of androgen receptor in non-muscle-invasive bladder cancer predicts the preventive effect of androgen deprivation therapy on tumor recurrence. The 7th Annual Meeting of European Multidisciplinary Meeting of Urologic Cancer, Nov, 2015, Barcelona, Spain

〔図書〕(計 2件)

1. 泉浩司. 技術情報協会. 次世代のがん治療薬・診断のための研究開発 第2節 膀胱癌におけるホルモン療法の臨床試験. 2016年. 6ページ
2. 泉浩司, 澤田卓人, 太田純一. 医学書院. 膀胱癌のリスク分類. 2016年. 7ページ.

〔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

6. 研究組織

(1)研究代表者 泉浩司 (IZUMI, Koji)
 横浜市立大学・医学研究科・客員研究員
 研究者番号: 00721531

(2)研究分担者 上村博司 (UEMURA, Hiroji)
 横浜市立大学・附属病院・准教授
 研究者番号: 50244439

(3)連携研究者
 ()

研究者番号:

(4)研究協力者
 ()