

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860983

研究課題名(和文) 浸潤性膀胱癌の化学放射線療法耐性の克服：erbB2を標的とする新規治療戦略

研究課題名(英文) A treatment strategy targeting ERBB2 to overcome chemoradiation resistance in muscle-invasive bladder cancer

研究代表者

井上 雅晴 (INOUE, Masaharu)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30727235

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：ERBB2を標的として、筋層浸潤性膀胱癌における化学放射線療法に対する治療抵抗性の克服することを目標とし、以下の解析を行った。化学放射線療法を施行した筋層浸潤性膀胱癌症例の組織標本を使用し、免疫組織染色にてERBB2発現を評価し、ERBB2過剰発現は化学放射線療法に対する治療抵抗性および不良な予後と関連することを確認した。ERBB2阻害剤であるtrastuzumabおよびHSP90阻害剤であるganetespibの膀胱癌に対する治療効果および化学放射線療法の増感効果を膀胱癌細胞株および膀胱癌細胞株皮下移植マウスモデルにおいて確認した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to develop a treatment strategy targeting ERBB2 to overcome chemoradiation (CRT) resistance in muscle-invasive bladder cancer (MIBC). We evaluated ERBB2 expression in MIBC patients treated with CRT and demonstrated that ERBB2 overexpression was associated with CRT resistance and unfavorable cancer-specific survival. A ERBB2 inhibitor trastuzumab and a HSP90 inhibitor ganetespib showed inhibition of proliferation in bladder cancer cell lines (UMUC3, T24 and 5637), inactivating ERBB2. In mice UMUC3 tumor xenografts model, ganetespib combined with radiotherapy more effectively inhibited tumor growth than ganetespib or radiotherapy alone did. Our results suggest ERBB2 and HSP90 could be the targets to improve the outcomes of MIBC patients treated with CRT.

研究分野：泌尿器科

キーワード：膀胱癌 化学放射線療法 ERBB2

1. 研究開始当初の背景

(1) 申請者らの施設では、筋層浸潤性膀胱癌に対して、化学放射線療法を主体とした膀胱温存療法を施行してきた。同治療において、化学放射線療法に対する治療感受性が良好な症例では、生命予後の改善のみならず、機能的膀胱の温存による良好な QoL の維持が享受される一方、化学放射線療法に対する治療感受性が不良な症例では、救済膀胱全摘除を施行したとしても、生命予後は不良である。そのため、筋層浸潤性膀胱癌に対する化学放射線療法を中心とした膀胱温存療法の治療成績の向上を実現するためには、①治療前より化学放射線療法による治療抵抗性を予測すること、②化学放射線療法に対する治療抵抗性を克服することが重要と考えられる。

(2) 申請者は、筋層浸潤性膀胱癌に対して、化学放射線療法が施行した症例の診断時生検標本を用いて、免疫組織染色を行い、ERBB2 の過剰発現が化学放射線療法に対する治療抵抗性および不良な生命予後と関連することを見出しており、ERBB2 は有効な治療標的蛋白となり得るものと考えられる。

(3) 申請者が所属する研究室では、熱ショックタンパク質 90 (HSP90)をはじめとする分子シャペロンを標的とした癌治療耐性の克服について研究を行ってきた。HSP90 は ERBB2 を含む多くの癌原蛋白の安定性、活性の維持に強く関連しており、HSP90 阻害剤は ERBB2 に対する強力な阻害剤となり、有効な化学放射線療法の増感効果が得られるものと考えられる。

2. 研究の目的

ERBB2 を標的として、筋層浸潤性膀胱癌における化学放射線療法に対する治療抵抗性の克服することを目標とし、下記について解析を行った。

(1) ERBB2 の化学放射線療法の治療抵抗性への関連を評価する。

(2) ERBB2 を標的とした分子標的治療による化学放射線療法の増感効果を評価する。

3. 研究の方法

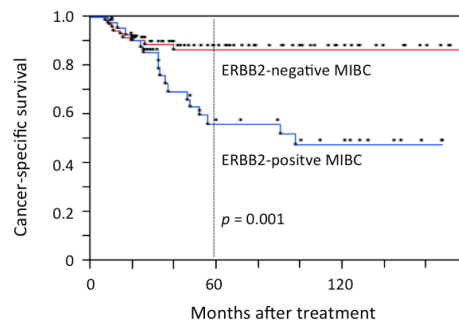
(1) 筋層浸潤性膀胱癌に対して、化学放射線療法を施行した 119 症例の化学放射線療法開始前の組織標本を使用し、免疫組織染色を行い、ERBB2 の発現を評価し、化学放射線療法に対する治療抵抗性および膀胱癌死との関連を解析した。

(2) 膀胱癌細胞株および膀胱癌細胞株マウス皮下移植モデルを用いて、ERBB2 阻害剤である trastuzumab および HSP90 阻害剤である ganetespib の治療効果および化学放射線療法の増感効果を評価した。

4. 研究成果

(1) 筋層浸潤性膀胱癌における化学放射線療法に対する治療抵抗性および予後と ERBB2 発現との関連について

筋層浸潤性膀胱癌に対して、化学放射線療法を施行した 119 症例の化学放射線療法開始前の組織標本を使用し、免疫組織染色を行い、ERBB2 の発現を評価し、ERBB2 過剰発現は化学放射線療法に対する治療耐性および膀胱癌死の独立した予測因子であることを確認した。



	Number at risk		
	0	60	120
All	119	52	23
ERBB2-negative MIBC	74	37	14
ERBB2-positive MIBC	45	15	9

ERBB2過剰発現の有無と化学放射線療法後の癌特異的生存率との関連

(2) ERBB2 阻害剤である trastuzumab および HSP90 阻害剤である ganetespib の膀胱癌に対する治療効果および化学放射線療法の増感効果について

①膀胱癌細胞株 UMUC3、T24、5637 において、trastuzumab および ganetespib の投与による増殖能の変化を MTS assay により評価した結果、ganetespib は trastuzumab と比較し、より低濃度で増殖抑制が得られていた。また、trastuzumab および ganetespib の投与による ERBB2 発現抑制を Western blot により確認した。

②膀胱癌細胞株 UMUC3 のマウス皮下移植モデルを用いて、ganetespib 単独治療、放射線治療、ganetespib 併用放射線治療の治療効果を評価した結果、ganetespib 併用放射線治療は ganetespib 単独治療、放射線治療と比較し、より良好な治療効果が得られることを確認した。

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 3 件)

① Inoue M, Koga F, Yoshida S, Tamura T, Fujii Y, Ito E, Kihara K. Significance of ERBB2 overexpression in therapeutic

resistance and cancer-specific survival in muscle-invasive bladder cancer patients treated with chemoradiation-based selective bladder-sparing approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 90: 303-11, 2014. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.043. 査読有

② Tanabe K, Yoshida S, Koga F, Inoue M, Kobayashi S, Ishioka J, Tamura T, Sugawara E, Saito K, Akashi T, Fujii Y, Kihara K. High Ki-67 Expression Predicts Favorable Survival in Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients Treated With Chemoradiation-Based Bladder-Sparing Protocol. *Clin Genitourin Cancer.* 13: e243-51, 2015. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.03.002. 査読有

③ Nakamura Y, Yoshida S, Tanaka H, Inoue M, Ito M, Kijima T, Yokoyama M, Ishioka J, Matsuoka Y, Saito K, Fujii Y, Kihara K. Potential Utility of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis of Residual Bladder Cancer before Second Transurethral Resection. *Urol Int.* 98: 298-303, 2017. DOI: 10.1159/000456722. 査読有

[学会発表] (計 4 件)

① Inoue M, Koga F, Yoshida S, Kijima T, Nakanishi Y, Ishioka J, Matsuoka Y, Numao N, Saito K, Fujii Y, Kihara K. ErbB2 overexpression predicts chemoradiotherapy resistance and worse prognosis in muscle-invasive bladder cancer patients treated with induction chemoradiotherapy followed by partial or radical cystectomy. The 29th Annual EAU Congress, 2014.04.13, Stockholm, Sweden.

② 井上 雅晴, 吉田 宗一郎, 伊藤 将也, 田所 学, 横山 みなと, 石岡 淳一郎, 松岡 陽, 沼尾 昇, 齋藤 一隆, 藤井 靖久, 木原 和徳. 筋層浸潤膀胱癌における ERBB2 蛋白過剰発現は、化学放射線療法に対する治療耐性の予測因子であり、集学的治療後の予後不良因子である. 第 103 回日本泌尿器科学会総会. 2015.04.18, 金沢.

③ Inoue M, Koga F, Yoshida S, Tanaka H, Kobayashi S, Ito M, Yokoyama M, Ishioka J, Matsuoka Y, Numao N, Saito K, Fujii Y, Kihara K. Prediction of therapeutic resistance using ERBB2 expression status and Ki-67 labeling index in muscle-invasive bladder cancer patients treated with chemoradiation-based selective bladder-sparing approach. The 31st Annual EAU Congress, 2016.03.14, Munich, Germany.

④ Inoue M, Koga F, Yoshida S, Tanaka H, Kobayashi S, Yokoyama M, Ishioka J, Matsuoka Y, Numao N, Saito K, Fujii Y, Kihara K. Predictive model for therapeutic resistance using ERBB2 expression status and Ki-67 labeling index in muscle-invasive bladder cancer patients treated with chemoradiotherapy-based bladder-sparing protocol. AUA 2016 Annual Meeting, 2016.05.09, San Diego, USA.

[図書] (計 0 件)

[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

井上 雅晴 (INOUE, Masaharu)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30727235

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()