

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11120

研究課題名(和文) 前立腺癌の予後を予測する、糖鎖バイオマーカ - の開発

研究課題名(英文) Glycoconjugate biomarker of Prostate cancer

研究代表者

伊藤 明宏 (Ito, Akihiro)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：70344661

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：DSGb5糖鎖は、転移を有する腎癌組織から新規構造物として同定したガングリオシドである。前立腺全摘標本でのDSGb5発現が全摘後のPSA再発を予測することを報告してきた。本研究では、前立腺癌診断時での生検組織でのDSGb5糖鎖発現の発現により、全摘標本での脈管侵襲を予測可能である結果が得られ、前立腺全摘後のPSA再発を予測可能な結果が得られた。更に、診断時の針生検組織におけるDSGb5糖鎖発現が、放射線治療後のPSA再発を予測可能な結果が得られた。このことから、前立腺癌診断時のDSGb5糖鎖発現は、手術あるいは放射線治療、いずれにおいても、根治治療後の予測因子となり得ることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前立腺癌診断時の針生検組織でのDSGb5糖鎖発現は、手術あるいは放射線治療、いずれにおいても、根治治療後の予測因子となり得ることが明らかとなった。今回は針生検組織での発現を免疫染色にて検討したもののだが、診断時の血清あるいは尿などの微量検体からDSGb5を検出することが可能となれば、PSA検査にDSGb5検査を加えることで、予後を予測可能なバイオマーカーとなり得るものと期待される。本研究を進展させるべく、現在、リキッドバイオプシーの手法を用いて検出するシステムの開発を行っているところである。今回得られた結果が今後の検出システムのベースになるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：DSGb5 is a ganglioside originally isolated from tissue extracts of renal cell carcinoma with metastasis. Previous study revealed that DSGb5 expression in prostatectomy specimens can predict PSA recurrence after radical prostatectomy. In this study, we investigated the relationship between DSGb5 expression in prostate biopsy specimen and prognosis after radical treatment for prostate cancer. DSGb5 expression in prostate biopsy specimen can predict lymphovascular invasion of prostatectomy specimens and PSA recurrence after radical prostatectomy. And more DSGb5 expression in biopsy specimen can predict biochemical recurrence following radiation therapy. Thus, DSGb5 expression at clinical diagnosis of prostate cancer can be a predictor of the patients receiving radical therapy for prostate cancer.

研究分野：泌尿器科癌

キーワード：前立腺癌 糖鎖 DSGb5 生検組織 前立腺全摘 放射線治療 再発予測

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(前立腺癌腫瘍マーカーの背景)

2016年の推計で、前立腺癌の罹患数が男性癌のトップになると予想されており、その病態解明と病勢を適確に反映するバイオマーカーの開発が急務となっている。実際の臨床の現場では、前立腺癌の治療前評価として、腫瘍マーカーPSA値・臨床病期T分類・前立腺生検組織病理診断におけるGleason score (GS)を用いたりリスク分類が用いられている。しかし、PSAは非癌患者でも上昇し、T分類は直腸診や画像診断の限界があることが知られている。さらに、GSにおいては、病理医間で診断格差が存在するだけでなく、予後が良いとされるGS=6でも再発を来す症例や、GS=8でも予後良好な症例があることから、PSAやGSが必ずしも実際の前立腺癌臨床像を反映していない症例が見受けられている。

(糖鎖研究背景)

私たちがこれまで行ってきた糖鎖抗原発現と臨床像との比較検討の結果、早期に転移を来す腎癌に発現する糖鎖抗原としてDSGb5を同定し(Saito S, Int J Cancer 1991)、ついで特異的モノクローナル抗体5F3(抗

DSGb5抗体)の作成に成功している(Ito A, Glycoconjugate

J.2000)(図1)。腎摘標本を用いた研究では、腎癌でのDSGb5高発

現が、術後の転移や腎癌組織での脈管侵襲と相関する知見が得られている(H26-28 基盤研究C)。腎癌の転移に及ぼすメカニズムの培養細胞レベルでの解析により、DSGb5がNK細胞の細胞障害活性にブレーキをかけて、免疫系を介して腎癌の悪性化に関与している知見が得られている(Kawasaki Y, Ito A, Glycobiology 2010)。さらに、DSGb5高発現状態では、細胞運動能が亢進していることが確認された(Kawasaki Y, Ito A, Tohoku J Exp. Med. 2015)。

(前立腺癌とDSGb5糖鎖についてのこれまでの報告)

一方、130例の前立腺全摘標本に対して5F3での組織免疫染色を行った結果、5F3陽性症例では有意に前立腺全摘後のPSA再発率が高い結果が得られた。さらに、GS=7群のPSA再発を、GS3+4とGS4+3では層別化できなかったが、5F3発現によっては層別化が可能であった。また、GS=7以上では、いずれのGSにおいても約40%の割合で5F3が陽性であり、DSGb5発現とGSとは相関しなかった。さらに多変量解析でも、5F3はGSとは独立した予後予測因子であった。これらのことから、5F3はGSとは異なる観点から、前立腺癌の生物学的悪性度を表していると考えられた。また、この130例においては、5F3発現が前立腺全摘標本での脈管侵襲と高い相関があることも明らかとなった。前述の腎癌培養細胞での実験結果と総合すると、DSGb5は前立腺癌細胞の運動能や浸潤能を亢進し、さらに免疫系を介して、前立腺癌の転移に関与しているものと推察された。(H25-27 基盤研究C(伊藤明宏): Shimada S, Ito A. Prostate Can Prost Dis. 2014)

### 2. 研究の目的

本研究では、PSA高値などのために経直腸的系統的前立腺針生検の適応となった患者の前立腺生検組織でのDSGb5糖鎖発現を評価することで、前立腺全摘標本での被膜外進展や脈管侵襲などの病理学的パラメーターの予測因子となり得るか、さらに、前立腺全摘および放射線治療など、前立腺癌の根治治療後のPSA再発予測因子となり得るか調べることを主たる目的とした。

### 3. 研究の方法

当院において2005年から2007年に前立腺癌の診断で前立腺全摘術を施行した患者および放射線治療を施行した患者の、前立腺癌診断に際して施行された経直腸的系統的前立腺生検を行った患者の検体を対象とした。前立腺針生検標本のホルマリン固定パラフィンブロックを薄切片し、抗DSGb5抗体5F3を用いて免疫染色を行った。前立腺全摘標本での病理学組織学的因子および手術後の再発を予測可能かどうかの検討を行った。さらに放射線治療を受けた患者においては、放射線治療後のPSA再発とDSGb5発現との関係を比較検討した。

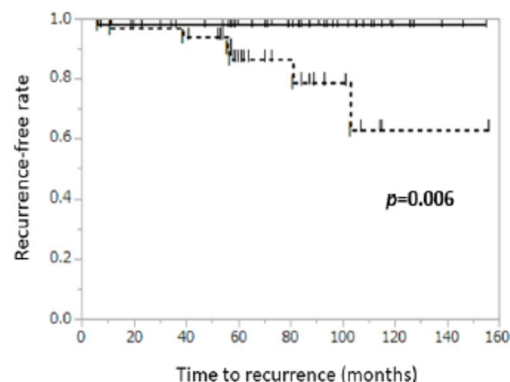
### 4. 研究成果

前立腺癌診断時での生検組織でのDSGb5糖鎖発現により、全摘標本での脈管侵襲を予測可能である結果が得られた。術前因子を用いて全摘標本での脈管侵襲を予測可能かどうか多変量解析を行ったところ、DSGb5だけが予測可能という結果が得られた。さらに、前立腺全摘後の

図1

名称	糖鎖構造	抗体
DSGb5	NeuAc $\alpha$ -3Gal $\beta$ 3GalNAc $\beta$ 3Gal $\alpha$ 4Gal $\beta$ 4Glc $\beta$ 1Cer NeuAc $\alpha$ 6	5F3

図2. DSGb5発現と前立腺全摘後の再発



PSA 再発の予測因子について多変量解析にて検討したところ、全摘標本での Gleason Score と切除断端陽性に加えて、生検組織での DSGb5 発現が有意な予測因子であった。断端陽性の原因として、手術操作による影響が考えられたため、診断時の情報で術後の PSA 再発予測因子を検討するために、断端陽性患者を除外した検討を行った。その結果、生検標本での DSGb5 発現が術後の PSA 再発と有意に相関する結果が認められた(図 2)。切除断端陰性の患者を対象として、術前因子で術後の再発を予測可能か多変量解析で検討したところ、DSGb5 発現のみが予測可能である結果が得られた。DSGb5 は、術前生検標本での GS では予測できなかった術後の PSA 再発を、術前から予測可能な結果を示すことができた。

更に、放射線治療を行った患者を対象として、診断時の針生検組織における DSGb5 糖鎖発現と、放射線治療後の PSA 再発について比較検討を行った結果、放射線治療前の時点で、放射線治療後の PSA 再発を予測可能な結果が得られた。

このことから、前立腺癌診断時の DSGb5 糖鎖発現は、手術あるいは放射線治療、いずれにおいても、根治治療後の予測因子となり得ることが明らかとなった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sato, T. Kawasaki, Y. Maekawa, M. Takasaki, S. Saigusa, D. Ota, H. Shimada, S. Yamashita, S. Mitsuzuka, K. Yamaguchi, H. Ito, A. Kinoshita, K. Koshiha, S. Mano, N. Arai, Y.	4. 巻 45
2. 論文標題 Value of global metabolomics in association with diagnosis and clinicopathological factors of renal cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Cancer	6. 最初と最後の頁 484-493
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ijc.32115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoneyama, T. Tobisawa, Y. Kaneko, T. Kaya, T. Hatakeyama, S. Mori, K. Sutoh Yoneyama, M. Okubo, T. Mitsuzuka, K. Duivenvoorden, W. Pinthus, J. H. Hashimoto, Y. Ito, A. Koie, T. Suda, Y. Gardiner, R. A. Ohyama, C.	4. 巻 110
2. 論文標題 Clinical significance of the LacdiNAc-glycosylated prostate-specific antigen assay for prostate cancer detection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 2573-2589
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14082	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakamura, Y. Miyata, Y. Matsuo, T. Shida, Y. Hakariya, T. Ohba, K. Taima, T. Ito, A. Suda, T. Hakomori, S. I. Saito, S. Sakai, H.	4. 巻 36
2. 論文標題 Stage-specific embryonic antigen-4 is a histological marker reflecting the malignant behavior of prostate cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Glycoconj J	6. 最初と最後の頁 409-418
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10719-019-09882-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsuchida, A. Senda, M. Ito, A. Saito, S. Kiso, M. Ando, T. Harduin-Lepers, A. Matsuda, A. Furukawa, K. Furukawa, K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Roles of GalNAc-disialyl Lactotetraosyl Antigens in Renal Cancer Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 7017
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-25521-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Itoh, J. Ito, A. Shimada, S. Kawasaki, Y. Kakoi, N. Saito, H. Mitsuzuka, K. Watanabe, M. Satoh, M. Saito, S. Arai, Y.	4. 巻 34
2. 論文標題 Clinicopathological significance of ganglioside DSGb5 expression in renal cell carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Glycoconj J	6. 最初と最後の頁 267-273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10719-017-9763-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 佐藤真彦、嶋田修一、渡辺みか、川崎芳英、佐藤友紀、諸角謙人、三塚浩二、伊藤明宏
2. 発表標題 前立腺生検組織におけるDSGb5糖鎖の発現は前立腺全摘術後の生化学的再発を予測する
3. 学会等名 日本泌尿器腫瘍学会第5回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤明宏
2. 発表標題 泌尿器癌における糖鎖の役割
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米山徹, 金子智典, 彼谷高敏, 石川友一, 米山美穂子, 畠山真吾, 成田伸太郎, 大久保鉄平, 三塚浩二, 伊藤明宏, 羽瀨友則, 大山力
2. 発表標題 糖鎖バイオマーカーによる前立腺癌診断と悪性度評価
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤明宏
2. 発表標題 東北大学での泌尿器癌研究から
3. 学会等名 第259回日本泌尿器科学会東北地方会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤明宏
2. 発表標題 糖鎖と尿路上皮癌の治療
3. 学会等名 香川 尿路上皮癌治療 学術講演会2019（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤明宏
2. 発表標題 泌尿器癌の研究から
3. 学会等名 第104回東北医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤明宏
2. 発表標題 東北大学での前立腺癌研究から
3. 学会等名 前立腺癌講演会（伊勢原）（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山下 慎一 (Yamashita Shinichi)  (10622425)	東北大学・大学病院・講師  (11301)	
研究分担者	安達 尚宣 (Adachi Hisanobu)  (20706303)	東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師  (11301)	
研究分担者	荒井 陽一 (Arai Yoichi)  (50193058)	東北大学・医学系研究科・名誉教授  (11301)	
研究分担者	山田 成幸 (Yamada Shigeyuki)  (60509256)	東北大学・医学系研究科・非常勤講師  (11301)	
研究分担者	佐藤 信 (Satoh Makoto)  (70282134)	東北大学・医学系研究科・非常勤講師  (11301)	
研究分担者	三塚 浩二 (Mitsuzuka Koji)  (80568171)	東北大学・医学系研究科・准教授  (11301)	
研究分担者	川崎 芳英 (Kawasaki Yoshihide)  (80722256)	東北大学・大学病院・講師  (11301)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	嶋田 修一  (Shimada Shuichi)  (80749218)	東北大学・大学病院・助教    (11301)	
研究 分担者	佐藤 琢磨  (Sato Takuma)  (80804856)	東北大学・医学系研究科・助教    (11301)	
研究 協力者	佐藤 真彦  (Satoh Masahiko)		