

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 23 年 5 月 1 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22791465

研究課題名（和文）

膀胱癌の尿中マーカーと治療標的としての RANTES・MCP-1 の可能性探究

研究課題名（英文）

The research for the urinary RANTES・MCP-1 as the urine tumor markers for bladder cancer

研究代表者

鶴田 大 (TSURUTA HIROSHI)

秋田大学・医学部・助教

研究者番号：90466590

研究成果の概要（和文）：

健常人と膀胱癌患者の尿中RANTESの濃度を比較し、膀胱癌患者の尿中RANTESの濃度が有意に上昇していることが確認できた。また比較的悪性度の低い膀胱癌でも有意な上昇を認めていることから、膀胱癌の早期発見につながる新たな腫瘍マーカーとしての可能性が示唆されたと同時に、尿細胞診などの低侵襲な検査と組み合わせることによって、より腫瘍マーカーとしての感度、特異度を増幅させられる可能性が出てきた。また、膀胱癌の悪性度、浸潤度と尿中RANTESの濃度も相関関係にあった。さらにRANTESの主な受容体であるCCR5の膀胱癌組織における免疫染色でも染色度と膀胱癌の浸潤度は極めてよく相関したことから、RANTESやCCR5は膀胱癌の進行過程において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We measured the urinary cytokines using ELISA, and found that mean urinary RANTES level were significantly higher than that of healthy control. Immunohistologically, the expression of CCR5, which is main receptor of RANTES, was found in primary bladder tumors. There was a statistically significant association between increased CCR5 expression in tumors and tumor stage or tumor grade. The high grade or high stage tumors had significantly higher expression levels of CCR5. Our results suggest that the high level of urine RANTES may be a candidate novel marker of the presence of bladder cancer. Furthermore, the increased CCR5 expression in the cytoplasm of bladder cancer cells may be associated with aggressive type of bladder cancer and be a marker for disease progression.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：腫瘍学、膀胱癌

1. 研究開始当初の背景

膀胱癌は、一度発症すると、再発しやすい、浸潤した場合は膀胱摘出も必要になるといった理由から、著しくQOLを下げる可能性がある。しかし、その発生機序、進展機序は未だに十分解明されておらず、これらを解明することは膀胱癌の予防、治療に対して非常に重要である。これまでに我々はPTEN-PI3K-AKT 経路が膀胱癌の発癌、浸潤に寄与している可能性が高いことを示した。この経路の活性化には、外部からのEGFやFGF、あるいはサイトカインといった入力が必要不可欠である。EGFは尿中にも豊富に含まれており、膀胱癌の発癌や進行との関連が示唆されている。サイトカインも尿中には十分含まれていると考えられ、これらの入力が刺激となって膀胱癌の浸潤、あるいは転移が加速される原因の一つになっている可能性がある。炎症性サイトカインのうち、RANTES (CCL5) やMCP-1 (CCL2) は、強い走化活性を持つケモカインの一種であり、それぞれの受容体 (RANTES→CCR5 > CCR1, CCR3, MCP-1→CCR2) と結合することで、感染部位への炎症細胞浸潤 (特に単球、マクロファージ) を惹起する。近年、これらの炎症性サイトカインが乳癌や前立腺癌でも多く分泌されていることが分かってきた。膀胱癌においても、神経因性膀胱などによって惹起される慢性の尿路感染症は膀胱癌発癌のリスクファクターであり、長期間の尿中の炎症性サイトカインの曝露により発癌が促進されている可能性がある。さらに癌の浸潤、転移過程にも関与している可能性は高いと考えられる

2. 研究の目的

尿中に含まれる炎症性サイトカイン (RANTES, MCP-1) の膀胱癌での関連を明らかとし、膀胱癌の診断ツールあるいは治療標的としての有用の可能性を探究する。

3. 研究の方法

臨床検体を用いて、尿路上皮癌での炎症性サイトカインレベルが上昇していることを確かめた後、癌細胞株を用いて、RANTES やMCP-1といった炎症性サイトカインが尿路上皮癌において、発癌、増殖、浸潤、転移のどの部分でどのような影響を与えるかを遺伝子レベル、分子レベルさらに細胞レベルで検討する。さらに炎症性サイトカインレベルを低下させる、あるいはサイトカイン受容体をブロックすることによる影響を検討することで、尿路上皮癌の発癌予防、進行抑制など寄与する創薬につながる可能性を探索する。

4. 研究成果

(1) 膀胱癌患者における尿中 RANTES 濃度をELISA法によって測定し、健常者(腎移植ドナ

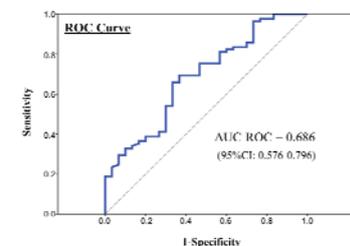
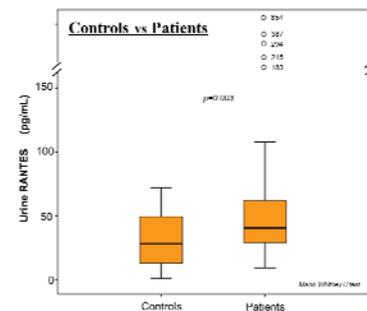
ー)とのデータを比較、検討したところ、膀胱癌患者の尿中 RANTES の濃

度は有意に上昇していた (patients, 40.6 ± 10.3 pg/mL; control, 28.4 ± 19.0 pg/mL; $p = 0.003$)。

また The area under receiver-operating characteristic curve

(AUC-ROC) は、0.686 となり、尿中 RANTES 濃

度 30.0 pg/ml とカットオフ値とすると、癌感度は 75.6%、癌特異度は 70.3%であり、スクリーニングとして尿中細胞診を用いた場合と

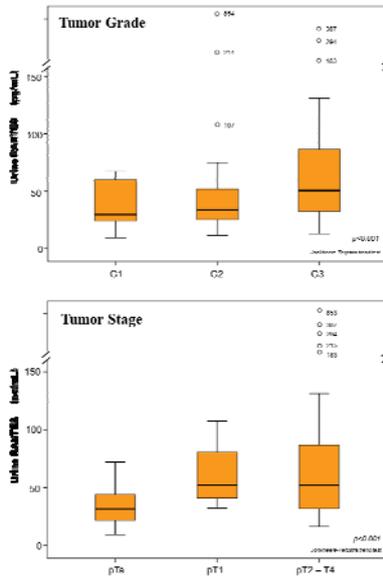


ほぼ同程度であった。

この結果から、RANTES が膀胱癌診断の新たな腫瘍マーカーとなりうる可能性が示唆された。

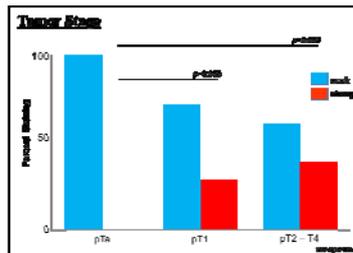
(2)

膀胱癌患者の尿中 RANTES の濃度と膀胱癌の悪性度、浸潤度との関連を検討した結果、悪性度との関連では、より悪性度の高い腫瘍 (G1<G2<G3) で RANTES の濃度が高く、浸潤度との関連

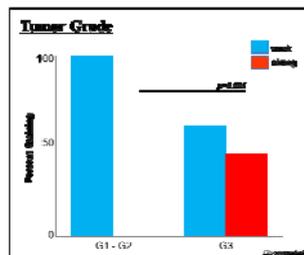


では表在性癌 (Ta) より浸潤癌 (T2-T4) のほうが有意に RANTES の濃度が上昇していることが示された。

(3) RANTES の主要な受容体である CCR5 の発現と膀胱癌との関連を、膀胱癌組織での免疫組織学的染色を用いて検討したところ、より悪性度が高く、より浸潤



癌で CCR5 の発現が亢進していた。この結果、RANTES および CCR5 は膀胱癌の浸潤に何らかの影響を及ぼしていることが示唆された。



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 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

① 鶴田大, 成田伸太郎, 堀川洋平, 熊澤光明, 斉藤満, 湯浅健, 佐藤滋, 土谷順彦, 羽瀨友則, 「膀胱癌における RANTES 多型の検討」日本泌尿器科学会総会, 2009 年 4 月 16 日, 岡山

② 鶴田大, 堀川洋平, 成田伸太郎, 井上高光, 小原崇, 沼倉一幸, 佐藤滋, 土谷順彦, 羽瀨友則, 「Elevated urinary levels of RANTES and high expression levels of the RANTES receptor (CCR5) in bladder cancer」

アメリカ泌尿器科学会総会, 2011 年 5 月 16 日, アメリカ, ワシントン D. C.

[図書] (計 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

鶴田 大 (TSURUTA HIROSHI)

秋田大学・医学部・助教

研究者番号：90466590

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：