

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 24 年 5 月 7 日現在

機関番号： 12501
 研究種目： 若手研究（B）
 研究期間： 2010 年～2011 年
 課題番号： 22791469
 研究課題名（和文）
 前立腺癌におけるタリン 1 の機能解析およびテーラーメイド医療への応用
 研究課題名（英文）
 Functional analysis of Talin1 in prostate cancer and application into taylor made medicine
 研究代表者
 坂本 信一（Sakamoto Shinichi）
 千葉大学・大学院医学研究院・助教
 研究者番号： 70422235

研究成果の概要（和文）：

Talin1 の発現は、前立腺癌部に非癌部と比較して優位に発現上昇しており、Gleason Score と一部発現相関を示し、限局性前立腺癌（pT2）と浸潤性前立腺癌（pT3）との間に優位差を認めた。Pre-treatment Nomogram を想定した、術前の同一 Clinical Stage（cT1c）の患者において、Talin1 が高発現の cT1c 症例は、優位に被膜外浸潤を予測する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Expression of Talin1 was significantly up-regulated in prostate cancer compare to benign lesion. Talin1 expression partially correlated with Gleason Score and up-regulated in invasive prostate cancer (pT3) compare to organ confined prostate cancer (pT2). Concerning pre-treatment nomogram, high Talin1 expression may predict invasive prostate cancer among pre-treatment cT1c cases.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
22 年度	1,800,000 円	540,000 円	2,340,000 円
23 年度	1,300,000 円	390,000 円	1,690,000 円
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000 円	930,000 円	4,030,000 円

研究分野：泌尿器科学

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：前立腺癌、マーカー、免疫染色、テーラーメイド医療

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌を理解するうえで、腫瘍上皮細胞と間質細胞の相互作用を理解することは、腫瘍の増殖、転移などを理解する上で不可欠な要素であると思われる。Talin1 は、インテグリンの細胞内ドメインの結合タンパクであり、Actin、Paxillin、Focal Adhesion

Kinase (FAK) との結合複合体構成の中心を担う Scavolding Protein である。近年、Talin1 は、インテグリンの活性に不可欠な機能制御タンパクであることが明らかとなった。(Science. 2003;302(5642):103-6) つまり、Talin1 無しには、インテグリン活性が得られないことが証明された。インテグリンは、以

前から癌の浸潤、転移に大きな役割を果たしていることが知られており、インテグリン活性を阻害させることによる抗腫瘍効果を生み出すことが知られている。インテグリン自身は、活性化により3次元構造が変化し、細胞外器質との親和性が増大することにより効率よく腫瘍細胞を取り巻く細胞外情報を細胞内に取り込むことが可能となる。今回、我々は、インテグリン制御タンパクである Talin 1 が、癌の進行に重要な役割を果たすことを仮説として、近年、日本でも急速に増加傾向である前立腺癌に焦点を当てて解析した。

2. 研究の目的

以下の目的を提案する。

I. 前立腺癌摘出標本における Talin1 発現の免疫組織学的解析および、既存の病理学的指標との関連性の検討。

II. Talin1 の発現と患者の臨床病期（転移の保有率を含めた）、PSA 値、生命予後との関連の解析。

III. 当科において作成した日本人前立腺癌統計モデルと統合した予後規定因子予測モデルの構築を提案する。

I. に関して、Talin1 の発現と分化度、Gleason Score を含めた、既存の病理学的指標との関連を解析する中で、Talin1 の病理学的診断マーカーとしての有用性を解析する。また、II で提案するように、既存の病理学的マーカーとの相関だけでなく、実際の患者の臨床病期、さらには、PSA 再発を含めた患者予後との相関を解析する。最終的には、III で提唱するように、当科にて構築した日本人独自のノモグラム (Int J Urol. 2008 Jul;15(7):598-603) に今回の結果を統合して、多因子の重さ付けをしたノモグラムの作成することにより、実際の臨床の場において、貢献することを期待している。

3. 研究の方法

今回、我々は、Talin1 の前立腺癌患者における臨床的マーカーとしての意義を解析するために、以下の提案し、今回、主に、I と II について解析した。

I. 前立腺癌患者摘出標本を用いた Talin1 および、既存の病理学的指標との比較検討

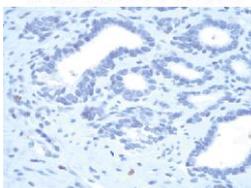
II. Talin 1 の発現と前立腺癌患者病期分類、PSA 値、PSA 再発を含めた予後との関連の解析

III. Talin 1 解析結果とこれまで当科にて作成したノモグラムを含めた統計学的 Data を融合した患者予後診断の為の Data Base の構築

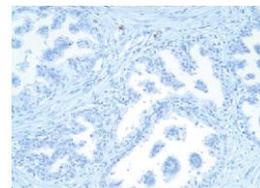
4. 研究成果

(1) 前立腺癌患者標本における免疫染色法を用いて、Talin1 のタンパクレベルの発現解析に関して、317 検体の Tissue Microarray を用いて解析した。前立腺癌患者標本において、Talin1 の発現は、正常前立腺部、及び、前立腺肥大症と比較して、前立腺腫瘍部において、発現の亢進をみとめた ($P=0.00028$)。さらに、リンパ節転移巣においても、原発巣と比較して優位な発現上昇を認めた ($P=0.0000009$)。前立腺癌原発巣における解析においても、中分化前立腺癌 Gleason (6/7) と比較して、低分化前立腺癌 Gleason (8) ($P=0.0327$)、Gleason (9) ($P=0.0005$)、Gleason (8/9) ($P=0.0009$) において高い発現傾向を認めた。

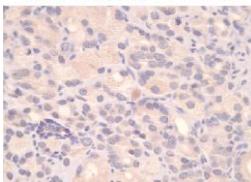
i. Normal Prostate



ii. BPH



iii. Prostate Tumor



iv. Metastasis

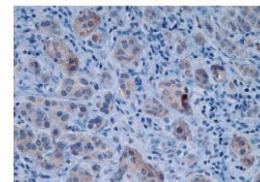


Figure.1.

免疫染色による Talin1 発現の解析結果

- I. Normal
- II. BPH
- III. Prostate Tumor
- IV. Metastasis Site (リンパ節)

左図で示すように、前立腺癌(iii)及び、転移部位 (iv) において、Talin1 の発現の上昇を確認

A. Quantitative analysis of talin1 expression in human prostate tissue

Specimen	(n)	Intensity	P
Normal	(42)	155.4 ± 5.3	
Adjacent	(101)	150.2 ± 0.3	0.017*
BPH	(56)	155.2 ± 6.3	0.319
Primary tumor	(34)	162.2 ± 7.8	0.00028**
Metastasis	(74)	167.3 ± 7.9	0.000009**

0.0030**

B. Talin1 expression in primary prostate tumor

Tumor grade	(n)	Intensity	P
Gleason 6/7	(15)	154.2 ± 8.7	
Gleason 8	(9)	163.0 ± 10.3	0.0327*
Gleason 9	(10)	167.1 ± 4.5	0.0005**
Gleason 8/9	(19)	164.9 ± 8.2	0.0009**

Figure.2. Tissue Microarray による Talin1 の発現解析

A. 前立腺組織による Talin1 の発現解析

Normal と比較して、Primary Tumor (P=0.00028)、Metastasis (P<0.0001) において、優位に発現亢進を認めた。

B. 原発巣における Talin1 の発現解析

中分化癌 (Gleason6/7) と比較して、低分化癌 (Gleason8/9) において、優位に Talin1 の発現亢進を認めた (P=0.0009)。

(2)さらに、当大学において、採取した 53 名の前立腺癌摘出標本を用いて、Talin1 の発現と臨床指との相関を解析した。

①. Gleason Score との相関を解析したところ、Gleason6 と 9 の間に有意差を認めた (P=0.0008)。

②. PSA との相関を 5 未満、5~10 未満、10~20 未満、20~にて解析したところ有意差を認めなかった。

③. 臨床病期との相関を解析したところ、pT2 (限局性腫瘍) と pT3 (浸潤性腫瘍) との間に有意差をみとめた (P=0.008)。(pT2a vs pT3a P=0.02)、pT2b vs pT3a(P=0.002))

④術後の前立腺癌PSA再発との間には相関を認めなかった。D'Amico リスク分類、Active Surveillance適応、非適応症例との比較において有意差をみとめなかった。

(3) Pre-treatment Nomogramを想定して、術前の同一Clinical Stage (cT1c)の患者において、病理学的に限局性癌、或いは、浸潤癌を予測する可能性について解析した。

Talin1が高発現のcT1c症例は、優位に被膜外浸潤を予測する可能性が示唆された (pT2 vs pT3 P=0.013)。

今後、さらに臨床検体数を増やして、Talin1 の発現と臨床指標の関連を解析し、また、前立腺生検検体を用いた免疫染色を行い、生検時のTalin1の発現から、病理学的病期の予測 (限局癌 vs 浸潤癌) が可能か解析を進めていく方針である。

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4件)

①坂本信一、市川 智彦、Current Organ Topics: 泌尿器系腫瘍 II 前立腺癌 癌と化学療法、 査読なし、Vol. 39 巻—1号、2012年、 pp. 43-47

<http://www.pieronline.jp/content/article/0385-0684/39010/43;jsessionid=1kh30otgtv7kj.z-sunmedia-live-01>

②坂本信一、市川 智彦、前立腺癌の遺伝子解析 概論 日本臨床 前立腺癌 (第2版) —基礎・臨床研究のアップデート— 増刊号、査読なし、2011年 pp. 71-75

http://www.nippon-rinsho.co.jp/backnum/z_mokuji/6906zenritu.html

③Sakamoto S, McCann RO, Dhir R, Kyprianou N. Talin1 is a Novel Metastasis Promoter via Focal Adhesion Signaling and Anoikis Resistance. Cancer Research 査読有、Vol. 70、2010、 pp. 1885-95、DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2833

④Sakamoto S, Kyprianou N. Targeting anoikis resistance in prostate cancer metastasis、Journal of molecular aspect of medicine、 査読有、Vol. 31、2010、pp. 205-14、<http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2010.02.001>

[学会発表] (計3件)

①坂本 信一 前立腺癌新規マーカー解析 第7回 千葉泌尿器疾患カンファレンス 2011年9月1日 千葉

②坂本 信一 前立腺癌における Talin1 の臨床解析 及び
ノメグラムを活用したテーラーメイド医療への応用 第99回 日本泌尿器科学会総会 2011年4月24日 名古屋

③坂本 信一 第26回 前立腺シンポジウム 基礎部門セッション3『浸潤・転移』 品川 2010年12月11日

[図書] (計1件)

坂本 信一、他、第3版 前立腺癌のすべて —基礎から最新治療まで— 前立腺癌の転移に関する遺伝子、メディカルビュー社、2012、6

6. 研究組織

(1)研究代表者

坂本 信一 (Sakamoto Shinichi)
千葉大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号：7042223

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：