

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23791789

研究課題名（和文） 膀胱癌発癌モデルを用いた血管新生の依存度に応じた新規治療戦略の確立

研究課題名（英文） The establishment of the new treatment strategy according to angiogenic dependence using a bladder cancer carcinogenic model

研究代表者

萩原 正幸 (HAGIWARA MASAYUKI)

慶應義塾大学・医学部・泌尿器科・助教

研究者番号：70464922

研究成果の概要（和文）：N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine を用いたマウス膀胱癌同所性発癌モデルにおいて ARB(Irbesartan, Telmisartan, Candesartan)は膀胱癌の発癌を促進した。また PPAR- γ 作用を有する ARB(Irbesartan, Telmisartan)においては PPAR- γ 作用を有さない ARB(Candesartan)と比較し、さらに発癌を促進する結果となった。

研究成果の概要（英文）：The cancerogenesis of the bladder cancer was accelerated by ARB (Irbesartan, Telmisartan, Candesartan) in a mouse bladder carcinogenic model using N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine. And compared to ARB (Candesartan) having no PPAR- γ action, ARB (Irbesartan, Telmisartan) with PPAR- γ action promote further carcinogenesis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

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

1. 研究開始当初の背景

腫瘍の増大、浸潤には血管新生が必要であり、癌増殖抑制のための血管新生阻害の重要性が強く示唆されている。1991年、Riveraらは ACE阻害薬によるNeuroblastoma Cellの増殖抑制効果を報告し、またLeverらは高血圧に対しACE阻害薬を服用した患者で癌発生のリスクが減少していることを報告し、現在、Renin-Angiotensin-System系と癌との関係が注目されている。これまで我々は泌尿器科癌において、Angiotensin II受容体に着目し、その阻害剤であるAngiotensin II Receptor

Blocker (ARB) による血管新生阻害作用による抗腫瘍効果をマウス皮下腫瘍モデルを用いて報告してきた。さらに膀胱癌においては ARBと抗癌剤CDDPの併用療法について検討を行い、併用療法によるARBのCDDP抗腫瘍効果の増強を証明した。しかしながらこれまでの検討は血管新生抑制を介した腫瘍増殖抑制効果に限定されており、当初期待された発癌または再発の抑制に関する検討は依然不十分であった。

2. 研究の目的

筋層非浸潤性膀胱癌に対しては通常TUR-BT（経尿的膀胱腫瘍切除術）を施行するが、3年以内に約70%のケースが再発し、また進行癌に進展するものも少なくない。Santosらは筋層非浸潤性膀胱癌のTUR切片を用いて、腫瘍内での血管新生亢進が膀胱内再発の予後因子であることを報告し、膀胱癌の再発においても血管新生抑制の重要性が示唆された。本研究では膀胱癌におけるARBの持つ発癌抑制又はその後の膀胱内再発の強い予測因子である腫瘍内血管新生への抑性効果を証明するため、マウス膀胱癌同所性発癌モデルを用いて検討する。マウス膀胱癌同所性発癌モデルを使用する利点としては同所性発癌のため皮下腫瘍モデルとは異なりより臨床のヒト膀胱癌に近い実験モデルであり、かつNudeやSCIDマウスを使用しないため、発癌の分子基盤解明にも非常に優れていると考える。

3. 研究の方法

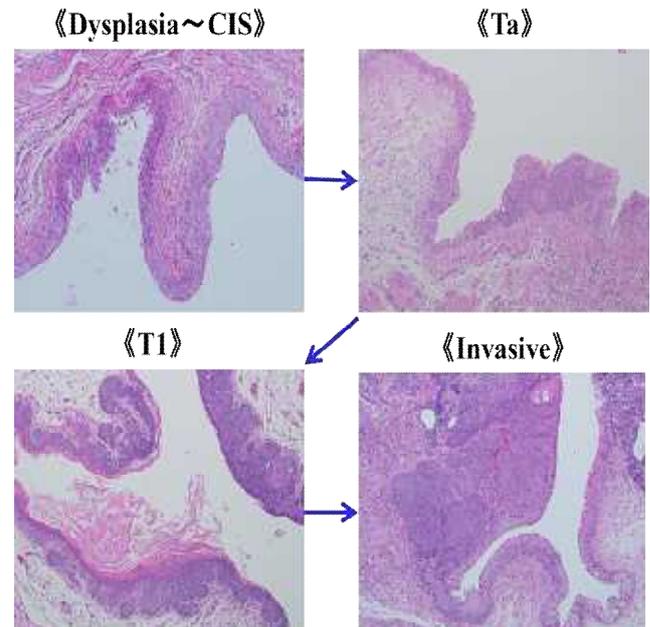
C57BL/6マウスに0.05%

N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BNN)を含む飲水を継続させることによりマウスの膀胱内に発癌させるモデル(Int J Cancer. 2010; 127: 1180-7)を用いてARBの発癌における効果を検討する。コントロール群と比べARB内服に伴う癌発生率の変化及び発癌したモデルでの腫瘍内血管新生を調べることにより、発癌を認めた症例であっても癌のMolecular BiologyがARB投与に伴いどのように変化したかを検討する。

4. 研究成果

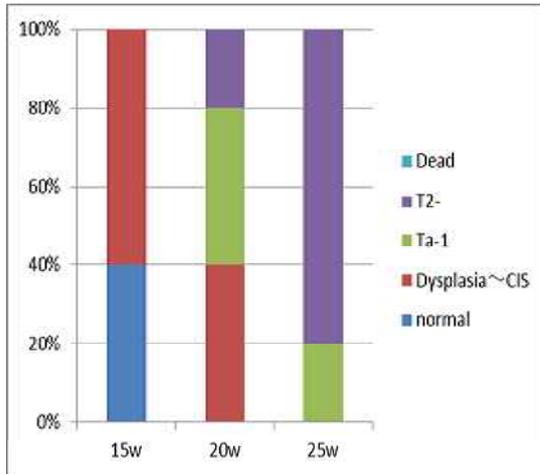
C57BL/6マウスに対しBNNを含んだ飲水を継続的に摂取させることにより約20週間で浸潤性膀胱癌がほぼ100%のマウスに自然発癌することを確認した。BNNによるマウスの

膀胱発癌を経時的に観察し、Dysplasia(約16週) CIS(約18週) 浸潤性膀胱癌(約20週)の発癌形式を認めることが分かった。26週の時点で30%に浸潤性膀胱癌による水腎症が出現、10%のマウスの死亡を確認した。しかしどの週数のマウスにおいても肺転移、肝転移、リンパ節転移は認めなかった。

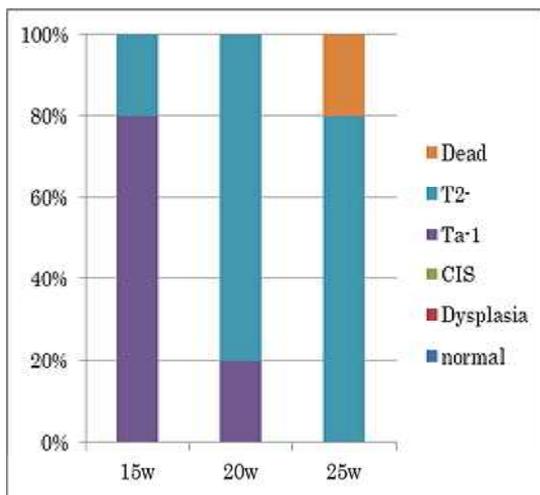


上記で確認したマウス膀胱癌同所性発癌モデルを用いて、ARBによる膀胱発癌抑制効果について検討した。

Irbesartan 50mg/kgを粉末餌(CE-2)に混ぜ、BBNを含んだ飲水の投与開始と同時に投与する群、投与しないControl群、それぞれの群で同所性発癌を確認し、膀胱内腫瘍を摘出(各群15・20・25週間、n=5ずつ)。検体のパラフィン切片を用いて発癌形態や発癌の時期の違いなどを経時的に確認したところ、Irbesartan投与群でControl群と比較し早期に発癌し、発癌後の進行も促進する結果であった。



〈Control〉



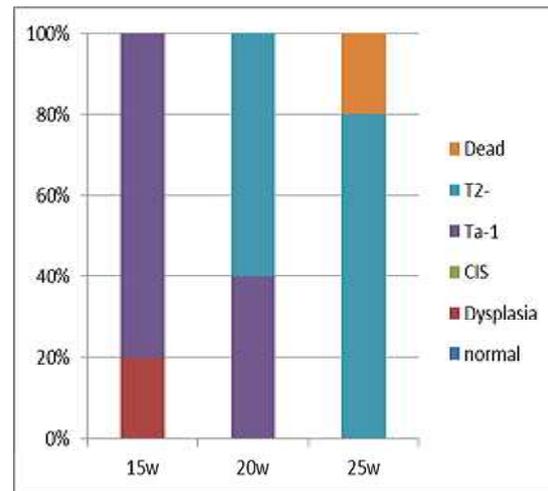
〈Irbesartan〉

近年、PPAR- agonist である pioglitazone が膀胱発癌や再発への影響が臨床において報告され、基礎研究においては今回我々が用いた BNN によるマウス膀胱癌同所性発癌モデルを使用した pioglitazone の膀胱発癌への影響を検討され、pioglitazone が膀胱発癌を促進する結果が報告されている。

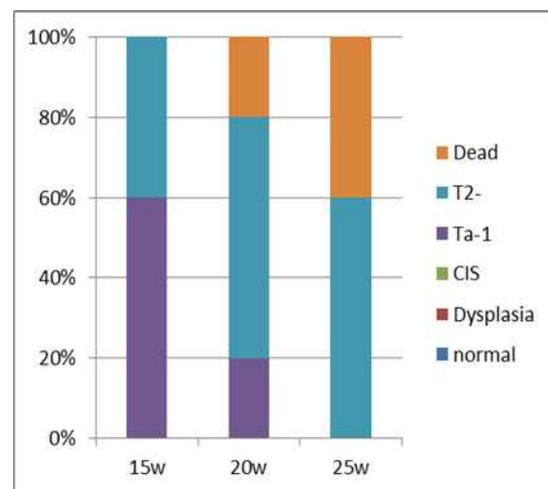
我々は Irbesartan の PPAR- 作用に伴う発癌促進を疑い、PPAR- 作用を有する Telmisartan 50mg/kg 投与群、PPAR- 作用を有さない Candesartan 10mg/kg 投与群、投与しない Control 群の 3 群に分け、再度同様の検

討を行った。

その結果、Telmisartan、Candesartan の両群においても Control 群と比較し、発癌を促進する結果となった。また PPAR- 作用に伴う Telmisartan は PPAR- 作用を有さない Candesartan と比較し、さらに発癌を促進した。皮下腫瘍においては癌に対し、血管新生を抑制することで制癌的に働いた ARB が同所性発癌モデルにおいては発癌を促進するような結果となった。



〈Candesartan〉



〈Telmisartan〉

現在、上記結果の原因について免疫染色、PCR 等を用いて検証中である。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等なし

6．研究組織

(1)研究代表者

萩原 正幸 (HAGIWARA MASAYUKI)

慶應義塾大学・医学部・泌尿器科・助教

研究者番号：70464922