

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 28 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791671

研究課題名(和文) 上部尿路上皮癌におけるレニンアンギオテンシン系の制御を利用した新規治療の確立

研究課題名(英文) The efficacy of renin-angiotensin system blockade for upper tract urothelial carcinoma

研究代表者

田中 伸之(TANAKA, NOBUYUKI)

慶應義塾大学・医学部・講師(非常勤)

研究者番号：60445244

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：国内間多施設共同データベースを用いた後ろ向き解析により、上部尿路上皮癌患者ではレニンアンギオテンシン系(RAS)阻害剤内服の有無が術後再発に関連する独立した危険因子であり、術後補助治療としてのRAS制御の有効性が確認された。更に上部尿路上皮癌手術検体を用いた免疫組織学的評価でも血管新生のパラメーターである微小血管密度が有意に予後と関連し、その調節因子であるRAS制御の重要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Using a multi-institutional and retrospective cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma (UTUC) in Japan, we found that the absence of renin-angiotensin system (RAS) inhibitors was significantly associated with disease recurrence following radical nephroureterectomy independent of other clinicopathological parameter, suggesting RAS inhibition might be effective to prevent subsequent relapsing in UTUC. Moreover, immunohistochemical analysis in surgical specimens revealed that the microvessel density in tumors was significantly associated with oncological outcome in UTUC patients, suggesting the importance of its upper modulator of RAS regulation in UTUC.

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：尿路上皮癌 血管新生 レニンアンギオテンシン

1. 研究開始当初の背景

限局性上部尿路上皮癌は膀胱部分切除を含めた腎尿管全摘術が標準術式であるが、手術時点で約 30%に微小転移を認めるとされ、根治手術が施行された症例でも術後5年生存率は60-80%と不良である。術後補助治療としての化学療法は確立したエビデンスが無く、「術後の腎機能障害」、「高齢者が多い」という臨床的背景から、有効性・忍容性を併せ持った新規治療の開発が望まれる。当教室では Renin-angiotensin system (RAS)、特に Angiotensin II (Ang II) Type I 受容体 (AT1R)と血管新生が関与する所見より、泌尿器科癌における Ang II receptor blocker (ARB)の血管新生阻害を介した抗腫瘍効果を報告してきた。ARB は安全性の確立した薬剤であり、上部尿路上皮癌患者における ARB 投与は、術後の再発抑制並びに腎機能保護の観点から有効な治療レジメンになり得ると考えた。

2. 研究の目的

尿路上皮癌臨床検体を用いた免疫組織学的染色において High grade/stage 症例における有意な AT1R 高発現が確認され、術後補助治療が必要な上部尿路上皮癌患者における RAS 阻害の有用性が示唆された。本研究は上部尿路上皮癌術後補助療法における、ARB を利用した新規治療確立が目的である。

3. 研究の方法

H24 年度：上部尿路上皮癌術後における RAS 阻害剤(ACE 阻害薬及び ARB)投与の治療効果を後ろ向きに検証するため、慶應義塾大学病院及び当教室関連施設の協力の下、上部尿路上皮癌の国内間多施設共同データベース作成を行った。また基礎的検討として、尿路上皮癌患者への持続的な RAS 阻害による耐性化・形質転換(悪性化の増悪)評価目的に、ヒト尿路上皮癌細胞 3 種(T24、5637、UMUC-3)に対して ARB3 種(Candesartan、Irbesartan、Telmisartan)の持続曝露を行った。

H25 年度：ARB 持続曝露を行い作成したヒト膀胱癌細胞株を用いて、持続的な RAS 阻害に伴う癌細胞の変化を蛋白発現解析により検討した。また上部尿路上皮癌臨床検体を利用した免疫組織学的評価と臨床病理学的因子の比較・検討を行った。

4. 研究成果

H24 年度：慶應義塾大学病院における上部尿路上皮癌データベースを基に作成を行った、国内間多施設共同データベースは、最終参加施設は 13 施設となり、登録症例は 850 例を超えた。RAS 阻害剤内服の有無に着目した後ろ向き解析では、病理組織学的因子に加え RAS 阻害剤内服の有無が術後再発に関連する独立した危険因子であり、術後補助治療としての RAS 制御の有効性が示唆された。また類似研究として施行した表在性膀胱癌における RAS 阻害剤内服の有効性検討では、RAS 阻害剤内服群における有意な術後膀胱内再発低下が確認され、表在性膀胱癌患者においても RAS 阻害剤内服の臨床的有用性が示唆された。

H25 年度：H24 年度に作成を行った上部尿路上皮癌の国内間多施設共同データベースを利用し、上部尿路上皮癌の予後解析(1)上部尿路上皮癌における予後予測マーカーとしての C-reactive protein (CRP)の有用性、(2)腎尿管全摘術後の再発形式、(3)腎尿管全摘術前の尿細胞診陽性の臨床的意義、(4)再発性上部尿路上皮癌のリスク分類、(5)膀胱内再発患者におけるその後の膀胱内再発・進展予測因子の検討を行った。また基礎的検討として、持続的な RAS 阻害を行った尿路上皮癌細胞株における Ang II 依存性血管新生の変化を解析したところ、約6ヶ月に及ぶ持続曝露では蛋白発現解析において有意な AT1R 発現・Ang II 依存性血管新生の変化は認められず、Ang II 持続阻害に伴う耐性化・形質転換(悪性化の増悪)は確認されな

かった。また摘出検体における免疫組織学的評価では、CD34 発現を用いた微小血管密度が有意に予後と関連し、上部尿路上皮癌においても血管新生が治療標的となる可能性が示唆され、その調節因子である RAS 制御の重要性が示唆された。

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 8 件)

(1) Tanaka N, Kikuchi E, Kanao K, Matsumoto K, Kobayashi H, Ide H, Miyazaki Y, Obata J, Hoshino K, Shirotake S, Akita H, Kosaka T, Miyajima A, Momma T, Nakagawa K, Hasegawa S, Nakajima Y, Jinzaki M, Oya M. Metastatic Behavior of Upper Tract Urothelial Carcinoma Following Radical Nephroureterectomy: Association with Primary Tumor Location. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21: 1038-45. 査読有

DOI: 10.1245/s10434-013-3349-z.

(2) Tanaka N, Kikuchi E, Shirotake S, Kanao K, Matsumoto K, Kobayashi H, Miyazaki Y, Ide H, Obata J, Hoshino K, Hayakawa N, Ito Y, Kosaka T, Kodaira K, Oyama M, Miyajima A, Momma T, Nakagawa K, Ueno M, Oya M. The Predictive Value of C-reactive Protein for Prognosis in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma Treated with Radical Nephroureterectomy: A Multi-institutional Study. *Eur Urol*. 2014; 65: 227-34. 査読有

DOI: 10.1016/j.eururo.2012.11.050.

(3) Tanaka N, Kikuchi E, Kanao K, Matsumoto K, Shirotake S, Kobayashi H, Miyazaki Y, Ide H, Obata J, Hoshino K, Hayakawa N, Hagiwara M, Kosaka T, Oyama M, Miyajima A, Momma T, Nakagawa K, Jinzaki M, Hasegawa S, Nakajima Y, Oya M. Independent

predictors for bladder outcomes after treatment of intravesical recurrence following radical nephroureterectomy in patients with primary upper tract urothelial carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014 in press. 査読有

DOI: 10.1245/s10434-014-3657-y

(4) Obata J, Kikuchi E, Tanaka N, Matsumoto K, Hayakawa N, Ide H, Miyajima A, Nakagawa K, Oya M. C-reactive protein: A biomarker of survival in patients with localized upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *Urol Oncol* 2013; 31: 1725-30. 査読有

DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.05.008.

(5) Tanaka N, Kikuchi E, Kanao K, Matsumoto K, Kobayashi H, Miyazaki Y, Ide H, Obata J, Hoshino K, Shirotake S, Hayakawa N, Kosaka T, Miyajima A, Momma T, Nakagawa K, Hasegawa S, Nakajima Y, Oya M. Patient characteristics and outcomes in metastatic upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: the experience of Japanese multi-institutions. *BJU Int*. 2013; 112: E28-34. 査読有

DOI: 10.1111/bju.12133.

(6) Tanaka N, Kikuchi E, Kanao K, Matsumoto K, Shirotake S, Kobayashi H, Miyazaki Y, Ide H, Obata J, Hoshino K, Hayakawa N, Kosaka T, Oyama M, Miyajima A, Momma T, Nakagawa K, Jinzaki M, Nakajima Y, Oya M. The predictive value of positive urine cytology for outcomes following radical nephroureterectomy in patients with primary upper tract urothelial carcinoma: A multi-institutional study. *Urol Oncol*. 2013; 32: 48.e19-26. 査読有

DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.07.003.

(7) Yuge K, Miyajima A, Tanaka N,

Shirotake S, Kosaka T, Kikuchi E, Oya M. Prognostic value of renin-angiotensin system blockade in non-muscle-invasive bladder cancer. Ann Surg Oncol 2012; 19: 3987-93. 査読有 DOI: 10.1245/s10434-012-2568-z.

(8) Suzuki K, Mizuno R, Mikami S, Tanaka N, Kanao K, Kikuchi E, Miyajima A, Nakagawa K, Oya M. Prognostic significance of high nuclear grade in patients with pathologic T1a renal cell carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2012; 42: 831-5. 査読有 DOI: 10.1093/jjco/hys109.

〔学会発表〕(計4件)

(1) Tanaka N, Kikuchi E, Shirotake S, et al. Characteristics and Outcome in Metastatic Upper Tract Urothelial Carcinoma Following Radical

Nephroureterectomy: The Multi-Institutional Experience. 2013年米国泌尿器科学会, アトランタ, 2013/5/5

(2) Tanaka N, Kikuchi E, Miyazaki Y, et al. Predictive value of positive urine cytology for prognosis in patients with upper tract urothelial carcinoma following radical nephroureterectomy. 2013年米国泌尿器科学会, アトランタ, 2013/5/5

(3) Tanaka N, Kikuchi E, Kanao K, et al. The Distinct Association Between Primary Tumor Location and the Patterns of Metastatic Spread Following Radical Nephroureterectomy in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. 2013年米国泌尿器科学会, アトランタ, 2013/5/5

(4) 田中伸之, 宮嶋哲, 小坂威雄, 菊地栄次, 大家基嗣. 抗がん剤治療が誘導する微小環境の変化に着目した浸潤性膀胱癌への Angiotensin II receptor blocker (ARB)の

治療応用. 第101回日本泌尿器科学会総会, 札幌芸術文化の館, 2013/4/25

〔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
<http://www.keio-urology.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 伸之 (TANAKA NOBUYUKI)
慶應義塾大学・医学部・講師(非常勤)
研究者番号: 60445244