

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462465

研究課題名(和文)糖鎖バイオマーカーによる予後予測で、理想的な前立腺癌治療が提供可能となる

研究課題名(英文)Ganglioside DSGb5 as a new biomarker for prostate cancer treatment

研究代表者

伊藤 明宏 (ITO, AKIHIRO)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70344661

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究で、DSGb5の前立腺組織における発現と臨床病理像との関連について検討した。当科で前立腺全摘術を行った130例を対象として解析を行った結果、DSGb5高発現群では、DSGb5低発現群と比較して、前立腺全摘後のPSA非再発生存率が有意に低く、多変量解析でもDSGb5発現が前立腺全摘後のPSA非再発生存率不良の有意な因子であった。

DSGb5発現は、前立腺癌の臨床病理像を反映しており、前立腺全摘後の予後に関連していることが、本研究で明らかとなった。今後、前立腺癌におけるDSGb5の役割を明らかにし、DSGb5を前立腺癌の新しいバイオマーカーとして確立することが期待される。

研究成果の概要(英文)：In the current study, we investigated Ganglioside DSGb5 expression in prostate tissues and the relationship between DSGb5 expression and clinicopathological characteristics of prostate cancer patients.

A total of 130 patients who underwent radical prostatectomy at our hospital were analyzed. The PSA failure-free survival was significantly lower in the DSGb5 high expression group than in the DSGb5 low expression group. On multivariate analysis, DSGb5 expression showed significantly worse PSA failure-free survival following radical prostatectomy. DSGb5 expression reflects the clinical and pathological features of prostate cancer and is correlated with the outcomes following radical prostatectomy. Further studies are necessary to clarify the functional roles of DSGb5 and establish a novel biomarker for prostate cancer.

研究分野：泌尿器癌

キーワード：前立腺癌 糖鎖抗原 DSGb5 PSA再発 脈管侵襲

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌の治療前評価として、PSA 値、T 分類、Gleason score を用いたリスク分類が用いられているが、この PSA 値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り、Gleason score においては病理医間で診断格差が存在するなど、分類されたリスクが必ずしも実際の臨床像を反映していないことしばしば観察される。そこで、癌組織自体のもつ本来の生物学的悪性度を、直接に評価可能なバイオマーカーを開発して、これを用いた適確な予後予測が可能となれば、より理想的な治療方法を個々の患者に提供可能になるものと期待される。

2. 研究の目的

本研究では、糖鎖マーカー (5F3、RM2、RM1、図 1) を、癌の診断時のリスク分類に組み込み、悪性度の予測および病勢を反映するバイオマーカーとして臨床応用することを目的として、組織での発現と臨床像との関連性を詳細に解析し、様々な前立腺癌の状態によって発現が異なっているのかあるいは悪性化によって発現が変化するのかを突き止め、さらに、前立腺生検組織と前立腺全摘標本での発現検討から、前立腺癌の診断および前立腺全摘後の予後予測や去勢抵抗性前立腺癌を予測するバイオマーカーとなり得るものかどうかを検討することとする。

図1. ガングリオシドの構造とモノクローナル抗体.

名称	構造	抗体
MSGb5	NeuAc α -3Gal β 3GalNAc β 3Gal α 4Gal β 4Glc β 1Cer	RM1
DSGb5	NeuAc α -3Gal β 3GalNAc β 3Gal α 4Gal β 4Glc β 1Cer NeuAc α 6	5F3
GalNAcDSLc4	NeuAc α 3 GalNAc β 4Gal β 3GlcNAc β 3Gal β 4Glc β 1Cer NeuAc α 6	RM2

3. 研究の方法

前立腺癌における糖鎖発現として、GalNAcDSLc4 (RM2 抗原) の発現は、Gleason score を反映して高くなることが認められ、RM2 抗原の高発現患者では、前立腺全摘後の PSA 無再発生存率が有意に低いことが認められている。そこで、DSGb5 が前立腺癌において果たす役割を解析するために、130 例の前立腺全摘標本組織を用いて、DSGb5 発現と臨床像および病理学的因子との関連について調べた。

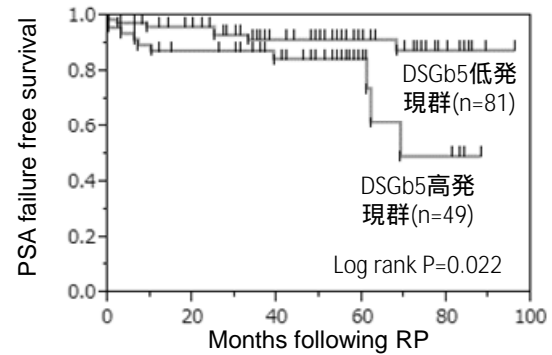
4. 研究成果

(1) DSGb5 発現は脈管侵襲と相関する

DSGb5 の発現は、前立腺全摘標本での病理学的因子の中では、脈管侵襲と高い相関があることが明らかとなった。腎癌培養細胞において、DSGb5 が細胞運動能を亢進する働きを持つという結果が得られており、DSGb5 は癌腫

を越えて、癌細胞の運動能に關与しているものと推察された。

図2. 前立腺全摘後のPSA無再発生存率.

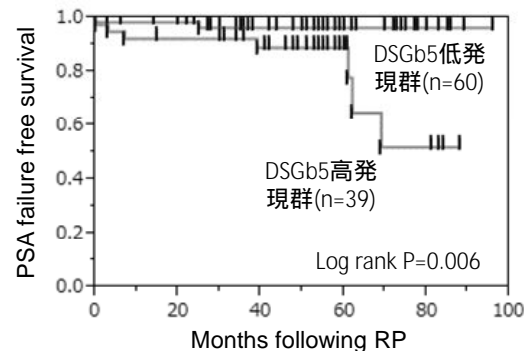


(2) DSGb5 発現は、Gleason Score とは異なる生物学的悪性度を示す

前立腺全摘標本における Gleason Score と DSGb5 発現に関して、Gleason score (GS) =6 の症例では DSGb5 の発現は 20%程度、GS=7、GS=8、GS=9 ではいずれも 40%程度であり、DSGb5 発現と GS との相関は認められなかった。一方、DSGb5 発現 (5F3 陽性) 症例 (5F3 陽性症例) では前立腺全摘後の PSA 無再発生存率が有意に低いという結果が得られた。(図 2) 多変量解析では、DSGb5 発現は GS とは独立した予後予測因子であった。

一方、この 130 例において GS=7 群 99 例での PSA 再発を、GS3+4 群 (54 例) と GS4+3 群 (45 例) では層別化することができなかったが、DSGb5 発現によっては層別化が可能であった (図 3)。

図3. Gleason score7(99例)を対象として、5F3で前立腺全摘後のPSA無再発生存率を層別化



以上の結果から、DSGb5 の発現は 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可能性が考えられた。

(3) 前立腺癌における分化抗原としての DSGb5

今回の検討で、前立腺正常腺組織では安定して DSGb5 の発現が認められているが、前立腺上皮内腫瘍 (Prostatic intraepithelial neoplasm; PIN) においては、発現割合が約 60%

と低下していた。PSA 再発を来さない初期のものと考えられる前立腺癌での発現性はさらに低下していたが、PSA 再発を来す悪性度の高い前立腺癌では発現性の増加が認められた。すなわち、DSGb5 は癌化の初期段階では発現が低下し、癌の悪性化進展に伴って発現が増加する発現様式を呈しているものと考えられた。他の癌腫や糖鎖抗原においては、癌化によって糖鎖抗原が消失するものや、発生の途中で消失した糖鎖抗原が癌化によって再び発現するものが知られており、このような糖鎖抗原は分化抗原としての役割を担っていると考えられている。前立腺におけるDSGb5 も分化抗原としての性格を有しているものと考えられる。

(4) 結語

DSGb5 糖鎖は、もともと腎癌の転移に関連する糖鎖抗原として同定されており、腎癌細胞の運動能を亢進する働きを持ち、細胞外においては NK 細胞を抑制するという働きを担い、腎癌細胞の悪性化および転移に関与している可能性が推察されている。前立腺癌においては、全摘標本での発現が尿管侵襲との相関が認められ、前立腺全摘後の PSA 再発の予後予測因子であり、Gleason score 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可能性が考えられた。今後、DSGb5 が前立腺癌進展において果たす役割を基礎実験により解明し、微量な臨床検体からの検出が可能となれば、前立腺癌の病態を適確に反映するバイオマーカーになり得るものと期待される。

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 14 件)

1. Namiki S, Mitsuzuka K, Kaiho Y, et al. Serum luteinizing hormone concentration is significantly associated with recovery of urinary function after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2015; DOI:10.1111/bju.13083. (査読有り)
2. Kinoshita H, Nakagawa K, Ito A, et al. High-definition resolution three-dimensional imaging systems in laparoscopic radical prostatectomy: randomized comparative study with high-definition resolution two-dimensional systems. *Surg Endosc.* 2015;29(8):2203-2209. DOI: 10.1007/s00464-014-3925-8 (査読有り)
3. Kawasaki Y, Ito A, Kakoi N, et al. Ganglioside, Disialosyl Globopentaosylceramide (DSGb5), Enhances

the Migration of Renal Cell Carcinoma Cells. *Tohoku J Exp Med.* 2015;236(1):1-7. DOI: 10.1620/tjem.236.1 (査読有り)

4. Kamiyama Y, Mitsuzuka K, Watanabe M, et al. Chemotherapy with Gemcitabine and Cisplatin for Advanced Ductal Adenocarcinoma of the Prostate: Clinical Courses of Two Patients. *Tohoku J Exp Med.* 2015;237(4):317-321. DOI: 10.1620/tjem.237.317 (査読有り)
5. Shimada S, Ito A, Kawasaki Y, et al. Ganglioside disialosyl globopentaosylceramide is an independent predictor of PSA recurrence-free survival following radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014;17(2):199-205. DOI: 10.1038/pcan.2014.9 (査読あり)
6. Sasaki M, Ishidoya S, Ito A, et al. Low Percentage of Free Prostate-specific Antigen (PSA) Is a Strong Predictor of Later Detection of Prostate Cancer Among Japanese Men With Serum Levels of Total PSA of 4.0 ng/mL or Less. *Urology.* 2014;84(5):1163-1167. DOI: 10.1016/j.urology.2014.04.055 (査読あり)
7. Namiki S, Kaiho Y, Mitsuzuka K, et al. Long-term quality of life after radical prostatectomy: 8-Year longitudinal study in Japan. *Int J Urol.* 2014; DOI:10.1111/iju.12586. (査読あり)
8. Miyazato M, Kaiho Y, Mitsuzuka K, et al. Impact of prostate size on urinary quality of life scores after open radical prostatectomy: a single-center experience. *Scand J Urol.* 2014;48(2):146-152. DOI: 10.3109/21681805.2013.836723 (査読あり)
9. Mitsuzuka K, Yamashita S, Namiki S, et al. Low-dose maintenance gemcitabine-carboplatin chemotherapy could be an alternative to continuous standard chemotherapy for patients with metastatic urothelial carcinoma. *Int J Urol.* 2014; DOI:10.1111/iju.12532. (査読あり)
10. Katayama H, Ito A, Kakoi N, et al. A case of renal cell carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus diagnosed during pregnancy. *Urol Int.* 2014;92(1):122-124. DOI: 10.1159/000354351 (査読あり)
11. Ito A, Kaiho Y, Arai Y. Retroperitoneoscopic Cutaneous

Ureterostomy in the Supine Position to Relieve Painful Urinary-related Symptoms in an Advanced Anal Canal Cancer Patient. Urology Case Reports. 2014;2(1):5-7. DOI: 10.1016/j.eucr.2013.11.008 (査読あり)

12. Yamada S, Saito H, Ohara S, et al. Salvage chemotherapy with docetaxel, ifosfamide and nedaplatin (DIN) for patients with advanced germ cell tumors: a preliminary report. Jpn J Clin Oncol. 2013;43(7):734-739. DOI: 10.1093/jjco/hyt060 (査読あり)

13. Ito A, Shintaku I, Satoh M, et al. Intravesical seeding of upper urinary tract urothelial carcinoma cells during nephroureterectomy: an exploratory analysis from the THPMG trial. Jpn J Clin Oncol. 2013;43(11):1139-1144. DOI: 10.1093/jjco/hyt129 (査読あり)

14. Ito A, Shintaku I, Satoh M, et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. J Clin Oncol. 2013;31(11):1422-1427. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2128 (査読あり)

〔学会発表〕(計4件)

1.伊藤明宏、他、フロンティア企画(オンコロジー一般(糖鎖生物学)「糖鎖は泌尿器癌の真髄を語る!」、第104回日本泌尿器科学会総会、2016年4月23日~25日、仙台市、仙台国際センター

2.嶋田修一、伊藤明宏、他、前立腺癌のPSA再発を予測する新規腫瘍マーカー、第102回日本泌尿器科学会総会、2014年4月24日~27日、神戸市、神戸国際会議場

3.嶋田修一、伊藤明宏、他、前立腺癌のPSA再発を予測する新規腫瘍マーカー、第73回日本癌学会学術総会、2014年9月25日~27日、横浜市、パシフィコ横浜

4.嶋田修一、伊藤明宏、他、前立腺癌におけるDSGb5糖脂質発現の意義、第23回泌尿器科分子細胞研究会、2014年3月14日~15日、山形市、霞城セントラル

〔図書〕(計6件)

1.伊藤明宏、他、日本臨牀社、日本臨牀74巻増刊号3.新前立腺学-最新の基礎研究と診

断・治療-、VI 臨床応用を目指した基礎研究
バイオマーカーの開発・前立腺癌の糖鎖マーカーとしての disialosyl globopentaosyl-ceramide (DSGb5)、2016、p.196-200

2.伊藤明宏, 荒井陽一. 【ここが知りたい!筋層非浸潤性膀胱癌-エキスパートが答える日常診療の疑問点】 上部尿路癌 上部尿路癌術後の膀胱内再発予防 質問:上部尿路癌の手術後の膀胱内再発予防のためには、何が推奨されますか? 臨床泌尿器科. 2016;70(2):178-

3.海法康裕, 三塚浩二, 伊藤明宏, 他. 【ロボット時代の泌尿器科手術(2)-新たな術式への挑戦】 腎癌に対するロボット支援腎部分切除術 後腹膜到達法. 臨床泌尿器科. 2015;69(11):900-904.

4.山田成幸, 齋藤英郎, 伊藤明宏, 他. 【オンコロジーエマージェンシー】 精巣腫瘍における Oncologic Emergency: Choriocarcinoma Syndrome に対する集学的治療. 癌の臨床. 2014;60(1):9-15.

5.山田成幸, 齋藤英郎, 伊藤明宏, 他. Genitourinary Tumor 泌尿器系腫瘍 精巣腫瘍 精巣腫瘍におけるトピックス. 癌と化学療法. 2014;41(1):50-54.

6.伊藤明宏, 齋藤英郎, 荒井陽一. 【分子標的薬時代の進行腎癌に対する外科治療】 腹腔鏡下にどこまで可能か? 泌尿器外科. 2014;27(5):799-803.

〔その他〕

ホームページ等
東北大学大学院医学系研究科医科学専攻外科病態学講座泌尿器科学教室
<http://www.uro.med.tohoku.ac.jp/index.html>

6. 研究組織
(1)研究代表者
伊藤 明宏 (ITO AKIHIRO)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 70344661

(2)研究分担者
荒井 陽一 (ARAI YOICHI)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 50193058

山田 成幸 (YAMADA SHIGEYUKI)
東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師
研究者番号: 60809256

佐藤 信 (SATO MAKOTO)
東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師
研究者番号: 70282134

三塚 浩二 (MITSUZUKA KOJI)
東北大学・病院・講師
研究者番号：80568171

(3)連携研究者
() 研究者番号：