

平成 28 年度 共同研究報告書

研究区分	一般共同研究	
研究課題	難治性尿路上皮がんにおける腫瘍血管内皮を標的とした新しい治療法開発	
新規・継続の別	新規・継続	
研究代表者	所属	北海道大学大学院医学研究科 腎泌尿器外科
	職名・氏名	教授 篠原 信雄
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	
	職名・氏名	
	所属	
	職名・氏名	
受け入れ教員	職名・氏名	特任准教授・樋田 京子
研究目的 (300 字程度)	<p>転移性尿路上皮癌に対する治療の中心は全身化学療法である。1 次治療は GC (Gemcitabine+Cisplatin) 療法が標準的なレジメンとなっているが、それに抵抗性となった場合の 2 次治療としてのレジメンは確立されておらず、各施設で異なるレジメンが行われているのが現状である。近年、我々はこれまで血管生物学研究室の樋田特任准教授らと共同研究を行い、腫瘍血管内皮細胞が正常な血管内皮細胞と異なる形質を示すことを報告してきた。さらに、腫瘍血管内皮細胞が薬剤耐性関連分子トランスポーター ABCB1 /P-glycoprotein (P-gp) の発現を亢進し抗癌剤耐性を獲得していることを発見し、さらに ABCB1 の阻害ががん細胞だけではなく多くのがんに共通している血管を標的とする戦略に応用が可能であることを示した。これらの知見を踏まえ、本研究は転移性尿路上皮癌 (膀胱癌、腎盂癌、尿管癌) で GC 療法への抵抗性の有無と腫瘍血管における ABCB1 の発現を解析し、将来の腫瘍血管 ABCB1 阻害による耐性克服の可能性の糸口を探ることを目的とした。</p>	
研究内容・成果 (1000 字程度)	<p>P-glycoprotein (P-gp) は paclitaxel (PTX) 等の抗がん剤の排出を行うことで本薬剤への耐性の原因のひとつである。転移性尿路上皮癌の 2 次化学療法に使われる PTX に対する耐性は本疾患を予後不良とする大きな因子の 1 つである。これまで我々は腫瘍血管内皮細胞が P-gp 発現亢進を介して PTX への耐性を獲得していること、さらに P-gp 阻害作用をもつ verapamil により同剤への耐性が回避できることを見出しいるため、転移性尿路上皮癌の PTX を用いた 2 次治療において P-gp 阻害剤併用が有用ではないかと考えた。</p> <p>21 例の尿路上皮癌標本を用いて 1 次化学療法前後の血管における P-gp 発現を免疫染色により評価した。連続切片で CD31 陽性血管</p>	

	<p>の hot spot を 5 視野選択し P-gp 陽性血管の割合により、腫瘍血管での P-gp 発現を評価した。化学療法前の P-gp 陽性血管の割合は 0.00–16.80% (中央値 1.07%)、化学療法後は 0.00–47.07% (11.53%) であり、15 例で化学療法前に比べ化学療法後の P-gp 陽性血管の割合が増加していた。これらの結果から PTX を用いた転移性尿路上皮癌 2 次治療において P-gp 阻害剤の併用が有用であることが示唆された。抗がん剤治療後の血管における P-gp の発現亢進のメカニズムとしてがん細胞の形質変化について検討をおこなったところ、1 次治療後のがん細胞の IL8 が有意に発現亢進していることが PCR array により明らかとなった。IL8 は確かに血管内皮細胞の P-gp の発現レベルを増加させること、また、P-gp の転写因子のひとつである NF-κB を活性化させることが示された。これらのことから抗がん剤により癌細胞において分泌増加した IL8 により内皮細胞の P-gp の発現が誘導される可能性が示唆された。現在血管内皮細胞が抗がん剤によりうける直接的な影響についても解析を進めている。</p>
<p>成果</p>	<p>【学会報告】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kikuchi H., Maishi N., Akiyama K., Morimoto M., Yanagiya M., Miyajima N., Tuchiya K., Maruyama S., Abe T., Hida Y., Harabayashi T., Ameda K., Matsumoto R., Kashiwagi A., Demura T., Tsuda M., Tanaka S., Matsuno Y., Shinohara N., Hida K. : P-glycoprotein expression dynamics in tumor blood vessels of urothelial carcinoma during chemotherapy,” has been accepted for presentation at Vascular Biology, The 19th International Vascular Biology Meeting, 2016. 11. 2, Boston, Massachusetts, USA 2. 菊地 央, 間石奈湖, 秋山廣輔, 森本真弘, 柳谷美沙, 土屋邦彦, 安部崇重, 樋田泰浩, 原林 透, 飴田 要, 柏木明, 田中伸哉, 松野吉宏, 篠原信雄, 樋田京子 : P-glycoprotein expression dynamics in tumor blood vessels of urothelial carcinoma during chemotherapy, 第24回日本血管生物医学会学術集会, 2016. 12. 10 (長崎) 3. 菊地 央, 間石奈湖, 土屋邦彦, 丸山 覚, 安部崇重, 樋田泰浩, 原林 透, 松野吉宏, 篠原信雄, 樋田京子 : 抗癌剤治療前後の尿路上皮癌における腫瘍血管内皮のP-glycoprotein 発現変化, 第7回IGM研究交流会, 2016. 10. 18 (札幌) 4. 菊地 央, 間石奈湖, 秋山廣輔, 森本真弘, 柳谷美沙, 宮島直人, 土屋邦彦, 丸山 覚, 安部崇重, 樋田泰浩, 原林透, 飴田 要, 松本隆児, 柏木 明, 出村孝義, 津田真寿美, 田中伸哉, 松野吉宏, 篠原信雄, 樋田京子 : 抗癌剤治療前後の尿路上皮癌における腫瘍血管内皮のP-glycoprotein発現変化, 第49回北海道病理談話会, 2016. 10. 15 (札幌) 5. 菊地 央, 間石奈湖, 土屋邦彦, 丸山 覚, 安部崇重, 樋田泰浩, 原林 透, 松野吉宏, 篠原信雄, 樋田京子 : 抗癌剤治

療前後の尿路上皮癌における腫瘍血管内皮のP-glycoprotein発現変化, 第75回日本癌学会学術総会, 2016. 10. 7 (横浜)

6. 菊地 央, 間石奈湖, 秋山廣輔, 樋田京子: 抗癌剤治療前後の尿路上皮癌における腫瘍血管内皮のP-glycoprotein発現変化, 第25回日本がん転移学会学術集会・総会, 2016. 7. 21 (米子)

【論文発表】

1. Hida K., Maishi N., Kawamoto T., Akiyama K., Ohga N., Hida Y., Yamada K., Hojo T., Kikuchi H., Sato M., Torii C., Shinohara N., Shindoh M.: Tumor endothelial cells express high pentraxin 3 levels, *Pathol Int*, 66(12), 687-694, 2016 [5y-IF: 1.765]
2. Shinohara N.: Editorial Comment to Features, risk factors and clinical outcome of "very late" recurrences after surgery for localized renal carcinoma: A retrospective evaluation of a cohort with a minimum of 10 years of follow up. *Int J Urol*. 2016; 23(1):40-41. [5y-IF: 1.932]
3. Matsumoto R, Tsuda M, Yoshida K, Tanino M, Kimura T, Nishihara H, Abe T, Shinohara N., Nonomura K, Tanaka S: Aldo-keto reductase 1C1 induced by interleukin-1beta mediates the invasive potential and drug resistance of metastatic bladder cancer cells. *Scientific reports* 2016, 6:34625. [5y-IF: 5.525]
4. Abe T, Sazawa A, Harabayashi T, Oishi Y, Miyajima N, Tsuchiya K, Maruyama S, Okada H, Shinohara N.: Laparoscopic resection of paraaortic/paracaval neurogenic tumors: surgical outcomes and technical tips. *Surg Endosc*. 2016; 30(10):4640-4645 [5y-IF: 3.499]
5. Moriya K, Nakamura M, Nishimura Y, Kitta T, Kanno Y, Chiba H, Kon M, Shinohara N.: Factors affecting post-pubertal penile size in patients with hypospadias. *World J Urol*. 2016, 34(9):1317-1321. [5y-IF: 2.457]
6. Kitta T, Mitsui T, Kanno Y, Chiba H, Moriya K, Yoshioka M, Shinohara N.: Differences in neurotransmitter systems of ventrolateral periaqueductal gray between the micturition reflex and nociceptive regulation: An in vivo microdialysis study. *Int J Urol*. 2016, 23(7):593-598. [5y-IF: 1.932]
7. Mitsui T, Araki A, Goudarzi H, Miyashita C, Ito S, Sasaki S, Kitta T, Moriya K, Cho K, Morioka K, Kishi R, Shinohara N., Takeda M, Nonomura K: Effects of adrenal androgens during the prenatal period on the second to fourth digit ratio in school-aged children. *Steroids* 2016, 113:46-51. [5y-IF: 2.491]
8. Tomita Y, Fukasawa S, Oya M, Uemura H, Shinohara N., Habuchi T, Rini BI, Chen Y, Bair AH, Ozono S, Naito S, Akaza H: Key predictive factors for efficacy of axitinib in first-line metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis in Japanese patients from a randomized, double-blind phase II study. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 Aug 29. [5y-IF: 2.010]
9. Noguchi S, Shinohara N., Ito T, Ohtsu A, Ravaud A, Jerusalem G, Ohno N, Gallo J, Bouillaud E, Fan J *et al*: Relationship between Pulmonary Adverse Events and Everolimus Exposure in Japanese and Non-Japanese Patients: A Meta-Analysis of Oncology Trials. *Oncology* 2017 [5y-IF: 2.010]

【新聞報道】 全て共同研究者として貢献.

1. 2016年7月29日 北海道医療新聞に“がん転移の新しいメカニズムを解明”
2. 2016年7月15日 北海道新聞に“がん転移 分泌タンパク質影響”
3. 2016年6月14日 日刊工業新聞に“がん転移の仕組み解明”
4. 2016年6月13日 NHK テレビ「ほっとニュース北海道」
“がん転移の仕組み解明”