

平成 29 年度 共同研究報告書

| | | |
|----------------------------|-------|--|
| 研究区分 | | 一般共同研究 |
| 研究課題 | | 腫瘍血管内皮の薬剤耐性獲得機構の解明 |
| 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化学療法で、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、それに抵抗性を示す症例の 2 次治療としてのレジメンは確立されておらず予後は不良である。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、これまでの概念に反し腫瘍血管内皮細胞にも薬剤耐性が生じること、さらにその機序のひとつとして ABC トランスポーター (P-glycoprotein ; P-gp) の発現亢進があること、さらに P-gp の阻害ががん細胞だけではなく腫瘍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。なお、P-gp は様々な炎症性刺激によりがん細胞ではその発現が亢進することが知られており、またわれわれはこれまで腫瘍血管内皮細胞の遺伝子プロファイルから炎症性経路が活性化していることを見出している。本研究では転移性尿路上皮癌の腫瘍血管 P-gp 発現亢進のメカニズムとその阻害による薬剤耐性克服の可能性の糸口を探る。</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。前年度までに 66 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。化学療法後に 64% の症例で P-gp 陽性血管の割合が増加していた。一方、がん細胞における治療前後の P-gp の発現には一定の変化はみられなかった。本年は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</p> |

| | |
|-----------|--|
| | <p>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. in vivo 腫瘍モデルにおいても抗がん剤治療後の腫瘍組織内の IL8 発現上昇が認められ, がん細胞の IL8 をノックダウンさせると腫瘍血管の P-gp 発現上昇がキャンセルされることも確認できた. また, 転移性尿路上皮癌の臨床での治療を参考にゲムシタビンとシスプラチンの一次療法後に PTX を用いた 2 次治療を行う際に, P-gp 阻害剤を併用することで, 抗腫瘍効果と転移の抑制が得られることが見出された. このことにより, 2 次治療における P-gp 阻害剤の併用が臨床応用可能であることが示唆された.</p> |
| <p>成果</p> | <p>【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kikuchi H., Maishi N., Akiyama K., Morimoto M., Yanagiya M., Miyajima N., Tsuchiya K., Maruyama S., Abe T., Hida Y., Harabayashi T., Ameda K., Matsumoto R., Kashiwagi A., Matsuno Y., Shinohara N., <u>Hida K.</u>: Analysis of multidrug resistant transporter expression in tumor blood vessels of urothelial carcinoma during chemotherapy, 2017 ASCO Annual Meeting, 2017. 6. 2-6, Chicago, Illinois (誌上発表) 2. 菊地 央, 間石奈湖, 秋山廣輔, 森本真弘, 土屋邦彦, 丸山 寛, 安部崇重, 樋田 泰浩, 原林 透, 飴田 要, 松本隆児, 柏木明, 松野吉宏, 篠原信雄, <u>樋田京子</u>: 尿路上皮癌における抗癌剤治療後の腫瘍血管 ABCB1 発現亢進, 第 26 回日本がん転移学会学術集会, 2017.7.28 (大阪) 3. 菊地 央, 間石奈湖, 秋山廣輔, Randa Ibrahim Hassan Dawood, 土屋邦彦, 丸山 寛, 安部崇重, 樋田泰浩, 原林 透, 飴田 要, 柏木 明, 松野吉宏, 篠原信雄, <u>樋田京子</u>: Analysis of multidrug resistant transporter expression in tumor blood vessels of urothelial carcinoma during chemotherapy, 第 5 回がん代謝研究会 in 札幌, 2017.7.14 (札幌) <p>【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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. <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2016 Aug 29. [5y-IF: 2.010] 2. Noguchi S, Shinohara N, Ito T, Ohtsu A, Ravaud A, Jerusalem G, Ohno N, Gallo J, Bouillaud E, Fan J <i>et al</i>: Relationship between Pulmonary Adverse Events and Everolimus Exposure in Japanese and Non-Japanese Patients: A Meta-Analysis of Oncology Trials. <i>Oncology</i> 2017. . [5y-IF: 2.010] 3. Nishioka K, Shimizu S, Shinohara N, Ito YM, Abe T, |

| | |
|--|---|
| | <p>Maruyama S, Katoh N, Kinoshita R, Hashimoto T, Miyamoto N <i>et al</i>: Analysis of inter- and intra fractional partial bladder wall movement using implanted fiducial markers. <i>Radiation oncology (London, England)</i> 2017, 12(1):44. [5y-IF: 2.446]</p> <p>4. Oya M, Tomita Y, Fukasawa S, Shinohara N, Habuchi T, Rini BI, Fujii Y, Kamei Y, Umeyama Y, Bair AH <i>et al</i>: Overall survival of 1st-line axitinib in metastatic renal cell carcinoma: Japanese subgroup analysis from phase II study. <i>Cancer science</i> 2017. [5y-IF: 3.668]</p> <p>5. Tomita Y, Fukasawa S, Shinohara N, Kitamura H, Oya M, Eto M, Tanabe K, Kimura G, Yonese J, Yao M <i>et al</i>: Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup analysis from the CheckMate 025 study. <i>Japanese journal of clinical oncology</i> 2017:1-8 [5y-IF: 2.010].</p> <p>6. Abe T, Takada N, Kikuchi H, Matsumoto R, Osawa T, Murai S, Miyajima N, Maruyama S, Shinohara N: Perioperative morbidity and mortality of octogenarians treated by radical cystectomy-a multi-institutional retrospective study in Japan. <i>Japanese journal of clinical oncology</i> 2017:1-7. [5y-IF: 2.010]</p> <p>7. Hida K, Kawamoto T, Maishi N, Morimoto M, Akiyama K, Ohga N, Shindoh M, Shinohara N, Hida Y: miR-145 Promoted Anoikis Resistance in Tumor Endothelial Cells. <i>Journal of biochemistry</i> 2017. [5y-IF: 2.378]</p> <p>8. Hida K, Maishi N, Akiyama K, Ohmura-Kakutani H, Torii C, Ohga N, Osawa T, Kikuchi H, Morimoto H, Morimoto M <i>et al</i>: Tumor Endothelial Cells with High Aldehyde Dehydrogenase Activity Show drug resistance. <i>108</i>(11), 2195-2203, 2017 [5y-IF: 3.757]</p> |
| | <p>【新聞報道】</p> <p>なし</p> |