

尿路上皮癌における VASH1, VASH2 の発現とその機能解析

[1] 組織

代表者：大家 基嗣
(慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室)
対応者：佐藤 靖史
(東北大学加齢医学研究所)
分担者：小坂 威雄
(慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室)
宮崎 保匡
(慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室)

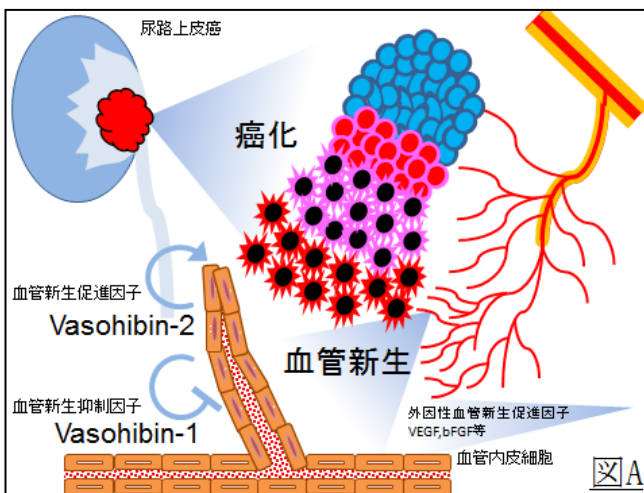
研究費：物件費17万9千円，旅費2万1千円

[2] 研究経過

癌による死亡の原因は、その多くが癌の周囲臓器浸潤・転移に起因する臓器不全であり、尿路上皮癌においても、初回治療の後、数ヶ月から数年を経て、転移・局所再発といった形で生体を脅かす。尿路上皮癌は予後不良の癌であり、転移・浸潤に対してシスプラチンを中心とした抗癌化学治療が広く行われているが、奏効率は40~50%程度に留まり転移すると5年生存率は10~40%以下といわれている。耐性の発現や強い副作用のため、より有効な治療薬やより良い治療方法を行うためのバイオマーカーの発見の必要性が指摘されている。

我々は、一連のがん研究を通して、がんをがん細胞の単一の集団として、がん細胞自身の要因のみに基づく概念では、浸潤・転移能獲得のプロセスを理解するには不十分であり、がんを、がんを形成する間質や血管内皮などの細胞含む集団と相互作用し、微小環境を織りなす、がん組織集団、として捉え直すことで、新たな治療戦略を練り直す必要性に迫られていると考えた。

近年、東北大学加齢医学研究所腫瘍制御研究部門腫瘍循環研究分野佐藤靖史教授らにより、VEGFの刺激によって血管内皮細胞で発現する遺伝子の中から血管新生の抑制因子として Vasohibin が同定された。Vasohibin-1(VASH1)と Vasohibin-2(VASH2)の存在が同定され、VASH2は、VASH1と拮抗して血管新生を促進する作用があり、VASH2はVASH1の Homologue であることが同定された (図 A) (Kimura H et al. Blood. 2009)。



腫瘍の血管新生をターゲットとした研究・新規治療薬の開発は近年その重要性を増しており、本共同研究は、血管新生の際に血管内皮細胞に発現する内因性血管新生抑制因子 VASH1 に着目し、尿路上皮癌における VASH1 の発現に関する病態解明と予後を予測するバイオマーカーとなるか明らかにすることを目的として研究を行った。

当院で診断、治療された上部尿路上皮癌の手術症例(200例以上)を対象として、手術検体のパラフィン包埋切片を CD34 および VASH1 の免疫染色を行った。そのうち、上部尿路上皮癌 (pTa-T3N0M0) 171例を対象として各種臨床的パラメータ(年齢、性別、grade、pT stage、脈管侵襲、補助化学療法)との関連を検討した。生存率は Kaplan-Meier 法により算出し、有意差の検定は Log-rank test を用いた。Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行い、独立した危険因子を検討した。

以下、研究活動状況の概要を記す。

平成24年1月30日東京にて佐藤教授と打ち合わせを行い、進捗状況の報告と今後の研究内容に関する協議を行った。

平成24年2月20日仙台にて東北大学加齢医学研究所で第7回 Vasohibin 研究会が開催されたが、この際に「上部尿路上皮癌における Vasohibin-1 発現に関する予後因子として検討」という演題にて研究成果を発表した。また、この際、今後の研究計画についての打ち合わせを実施した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、VASH1の発現は、High Stage, High Gradeの症例において有意に高い傾向 ($p < 0.05$) を呈することが明らかになった。

第2に、術後再発の観点から単変量解析を施行したところ、Grade、pT stage、脈管侵襲 (LVI)、補助化学療法の施行の有無と同様に、VASH1の高発現は、有意に ($p = 0.017$) 術後再発に関連することが明らかになった。

第3に、VASH1の予後因子としての意義を明らかにするために、Cox 比例ハザードによる多変量解析を施行した。その結果、grade ($P = 0.021$)、LVI 陽性 ($P < 0.001$) と共に、VASH1の高発現 ($P = 0.024$) は、それぞれ術後再発に関連する独立した予後予測因子であることが明らかになった。

第4に、さらに生存解析を進めたところ、LVI 陽性かつ VASH1 の発現が高い症例は、最も予後が不良であった。

上部尿路上皮癌において VASH1 の高発現は、術後再発の独立した危険因子であり、上部尿路上皮癌の進展への関与が示唆された。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、これまでの他臓器の癌における研究と同様に免疫染色と臨床データを用いて解析を行った研究であり、すでに検討されている他臓器の癌との比較を行うことで尿路上皮癌における Vasohibin の発現の特徴とその病態解明につながるものと期待される。本共同研究によって、学外研究者との交流が飛躍的に活性化し、血管新生をターゲットとした尿路上皮癌の病態解明、予後因子について検討を行う臨床研究プロジェクトにも発展しつつある。

本共同研究で明らかになった VASH1 の予後因子としての研究成果は、上部尿路上皮癌の進展予知に有用なバイオマーカーの開発という新しい研究領域の開拓 (萌芽的研究の発見) に結びつき、腫瘍における血管内皮の異質性、つまり VASH1 を発現している血管内皮細胞をターゲットとした新規治療方法の開発の可能性への今後の発展が期待される。

[4] 成果資料

(1) The prognostic significance of vasohibin-1 expression in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. Yasumasa Miyazaki, Takeo Kosaka, Shuji Mikami, Eiji Kikuchi, Nobuyuki Tanaka, Takahiro Maeda, Masaru Ishida, Akira Miyajima, Ken Nakagawa, Yasunori Okada,