

前立腺がんの糖鎖発現と浸潤・転移能との関係についての検討

研究者 藤目 真 順天堂大学医学部泌尿器科・教授

研究要旨：前立腺がんの糖鎖発現と浸潤・転移能との関係につき検討を行った。その結果、MUC1 ムチンのシアル化の進行と、前立腺がんの転移能・予後との間に、有意の関連を認めた。

A.研究目的

転移能を有するがん細胞と有さないがん細胞とでは、その表面に発現している糖タンパク質が質的、量的に異なっていることが、多くの研究から明らかになっている。MUC1 ムチンは、大腸がんなどにおいて、転移能を有するがん細胞に強く発現している糖タンパク質の一つである。本研究では、前立腺がんにおける MUC1 ムチンの発現と転移・予後との関連について検討することを目的とした。

B.研究方法

MUC1 ムチンは、基本骨格となるタンパクに糖鎖が付き、最後にシアル酸がついて、最も成熟した形となる。これは細胞内のゴルジ装置で行われる。腫瘍によって、MUC1 ムチンのいろいろな成熟過程のものが現れる。本年度は、基本骨格に少し糖鎖が付いただけのものを認識する HMFG2、さらに糖鎖のついたものを認識する HMFG1、さらにシアル酸が付いたものを認識する MY1E.12 の、3種類の異なる認識部位をもつ、モノクローナル抗体を用いて、前立腺癌組織を染色した。

C.研究結果

1. 前立腺全摘例 24 例において、術後の再発は、MY1E.12 陽性 ( $p < 0.0001$ )、HMFG1 陽性 ( $p < 0.03$ ) 例に多くみられ、HMFG2 ( $p < 0.067$ ) とは相関がみられなかった。前立腺全摘後、再発が多いということは、臨床的には局在がん (organ confined disease) であると考えられた例でも、微小転移 (micrometastasis) があつたことを意味する。したがって、この結果は MUC1 ムチンのシアル化の進行と転移との関連を示唆するものと考えられる。
2. 転移のある病期 D の患者 35 例については、生検標本で MY1E.12 陽性のものは予後が悪い。
3. 予後を目的変数として多変量解析すると、生存率には grade が一番相関し、無病生存率では MY1E.12 は 2 番目である。

生存 Odds Ratio 95% Confidence Interval

Grade	3.477	0.513-23.56
Gleason score	1.22	0.671-2.226
MUC1	1.03	0.994-1.058

無病生存率 Odds Ratio 95% Confidence Interval

Grade	2.68	0.456-15.742
Gleason score	0.94	0.552-1.584
MUC1	1.01	0.984-1.032

D.考察

がん細胞間の接着の低下は、多くの癌に見られ、浸潤・転移能との関係が注目されている。MUC1 ムチンは、細胞表面に長く突き出した硬いコアをもつ糖タンパク質であり、その表面はシアル化されることにより、陰性に荷電されている。細胞膜の表面に MUC1 ムチンが過剰発現されると、細胞間の接着が不安定になると考えられている。

本研究では、新たに MUC1 ムチンのシアル化の進行と、微小転移の発生との間の関連を示唆する結果が得られた。また、転移を有する例では、シアル化の進んだ腫瘍の予後が不良であることが示され、病勢の進行しやすい可能性が考えられた。

E.結論

前立腺がんにおいて、シアル化 MUC1 ムチンの発現は、転移発生の過程に重要な役割を果たしていると考えられるが、中でも、シアル化の進んだ MUC1 ムチンの多い前立腺癌は悪性度 (malignant potential) が高く進行 (progression) しやすい。つまり転移を起こしやすい、または、大きくなる速度が速いと考えられる。

F.研究発表

1. 論文発表

- 1 Mogi S, Ebata T, Setoguchi Y, Fujime M, Heike Y, Kohsaka T, Yagita H, Okumura K, Azuma M: Efficient generation of autologous peripheral blood-derived cytotoxic T lymphocytes against poorly immunogenic human tumors using recombinant CD80-adenovirus together with interleukin-12 and

- interleukin-2. Clin Cancer Res, 4: 713-720, 1998
- 2 Fujita K, Denda K, Yamamoto M, Matsumoto T, Fujime M, Irimura T: Expression of MUC1 mucins inversely correlated with post-surgical survival of renal cell carcinoma patients. Br J Cancer, 80: 301-308, 1999
  - 3 Hanazawa K, Tanaka M, Watanabe R, Fujime M: Collection of peripheral blood stem cells with granulocyte-colony stimulating factor alone in testicular cancer patients. Int J Urol, 7:77-82, 2000
  - 4 伝田香里、藤田和彦、藤目真、中津川重一、石垣武男、入村達郎：MUC1 ムチン強制発現ヒト腎細胞癌 SN12C の生物学的挙動について。癌の臨床、46: 254-257, 2000
  - 5 Hanazawa K, Tanaka M, Watanabe R, Fujime M: Interferon therapy for renal cell carcinoma in hemodialysis patients; report of two patients. Int J Urol, 7:189-192, 2000
  - 6 Denda-Nagai K, Fujita K, Fujime M, Nakatsugawa S, Ishigaki T, Irimura T: Absence

of correlation of MUC1 expression to malignant behavior of renal cell carcinoma in experimental system. Clin Exp Metastasis, 18:77-81, 2000

## 2. 学会発表

1. 前立腺癌の領域別分化度の検討
2. 前立腺全摘標本と前立腺超音波画像の検討：被膜外浸潤について
3. 前立腺全摘術 64 例の臨床病理的検討
4. 前立腺全摘術後の Quality of life(QOL)：排尿蓄尿障害に関する検討

いずれも日本泌尿器科学会総会(平成 13 年 4 月 14～17 日、神戸)にて発表。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍・雑誌名・論文名	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Amelioration of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis with Anti-OX40 Ligand Monoclonal Antibody: A Critical Role for OX40 Ligand in Migration, But Not Development, of Pathogenic T Cells. J Immunol 166:2108	2001		Nohara, C., <u>Okumura K.</u> , et al
Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in surveillance of tumor metastasis by liver natural killer cells. Nat Med 7:94	2001		Takeda, K., <u>Okumura K.</u> , et al
Haematopoietic progenitor cells from common marmoset as targets of gene transduction by retroviral and adenoviral vectors. Eur J Haematol 66:272-280	2001		Hibino, H., <u>Tani K.</u> , <u>Asano S.</u> , et al.
Glucorticoid-regulated expression of exogenous human growth hormone gene in rats. Molecular Therapy 4:267- 272	2001		Inazawa T, <u>Tani K.</u> , <u>Asano S.</u> , et al.
Allosterically controllable maxizyme-mediated suppression of progression of leukemia in mice. Biomacromolecules 2: 1220-1228	2001		Kuwabara, T., <u>Tani K.</u> , <u>Asano S.</u> , et al.
Differential regulation of Th1 and Th2 functions of NKT cells by CD28 and CD40 costimulatory pathways. J. Immunol. 166: 6012-6018.	2001		Hayakawa, Y., <u>Okumura K.</u> , et al.
Critical contribution of IFN-g and NK cells, but not perforin-mediated cytotoxicity, to anti-metastatic effect of $\alpha$ -galactosylceramide. Eur. J. Immunol. 31: 1720-1727.	2001.		Hayakawa, Y., <u>Okumura K.</u> , et al.
Expression of costimulatory CD80/CD86-CD28/CD152 molecules in nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. Clin. Exp. Allergy 31: 1242-1249	2001		Hattori, H., <u>Azuma M.</u> , et al.
Rapid induction of CD95 ligand and CD4 <sup>+</sup> T cell-mediated apoptosis by CD137 (4-1BB) costimulation. Eur. J. Immunol. 31: 1410-1416	2001.		Ebata, T., S., <u>Okumura K.</u> , <u>Azuma, M.</u> et al.
Preferential blockade of CD8 <sup>+</sup> T cell responses by administration of anti-CD137 ligand monoclonal antibody results in differential effect on development of murine acute chronic graft-vs-host diseases. J. Immunol. 167: 4981-4986	2001		Nozawa, K., <u>Okumura K.</u> , <u>Azuma M.</u> et al.
Genetic heterogeneity of surgically resected prostate carcinomas and their biopsy specimens is related to their histologic differentiation, Cancer, 91, 362-370	2001		Takimoto, Y., <u>Akaza H.</u> , <u>Sato N.</u> , et al.

Transient hematopoietic stem cell rescue using umbilical cord blood for a lethally irradiated nuclear accident victim. Bone Marrow Transplantation 29: 197-204	2002		Nagayama, H., <u>Tani, K.</u> , Asano, S., et al.
Overexpression of the p53-inducible brain-specific angiogenesis inhibitor 1 suppresses efficiently tumor angiogenesis. Br. J. Cancer 86: 490-496	2002		Duda, DG., <u>Tani, K.</u> , <u>Asano, S.</u> , et al.
Multiple pathways of TWEAK-induced cell death. J. Immunol. 168: 734-743.	2002.		Nakayama, K., <u>Okumura, K.</u> , et al.
Critical contribution for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in immune surveillance against tumor development. J. Exp. Med. 195: 161-169.	2002		Takeda, K., <u>Okumura, K.</u> , et al.
Clinical Studies of Immunogene Therapy Using Autologous GM-CSF Transduced Tumor Vaccines (GVAX) for Stage IV Renal Cell Cancer: Report of Three Cases	(in press)		<u>Tani, K.</u> , <u>Satoh, N.</u> , <u>Okumura, K.</u> , <u>Akaza, H.</u> , <u>Fujime, M.</u> , <u>Asano, S.</u> , et al
Expression of sialylated MUC1 mucin in prostatic carcinoma : Relation to clinical prognosis. Br J Cancer	(in press)		<u>Fujime, M.</u> , et al.
Some problems found in HIV-1 RNA quantification. J Clinical Pathology	(in press)		Yoshida, S., <u>Sato, N.</u> , et al.
Clinical course of an advanced renal cell carcinoma patient treated with GM-CSF gene therapy (GVAX): The first experience of cancer gene therapy in Japan. Int J Urol	(in press)		Kawai, K., <u>Tani, K.</u> , <u>Fujime, M.</u> , <u>Okumura, K.</u> , <u>Asano, S.</u> , <u>Akaza, H.</u> , et al.
.Differential graft-versus-leukemia effect by CD28 and CD40 costimulatory blockade after graft versus-host disease prophylaxis. Clin Exp Immunol	(in press)		Ohata, J., <u>Tani, K.</u> , <u>Asano, S.</u> , <u>Azuma, M.</u> et al.
The effect of recombinant CD80-Adenovirus and IL-12 on generation of autologous cytotoxic T lymphocytes in patients with oral squamous cell carcinoma. Oral Disease.	(in press)		Mogi, S., Ebata, T., <u>Azuma, M.</u>
.Immunological protection induced by Bacillus Calmette-Guerin (BCG) treatment in a murine bladder tumor model. Int. J. Urol.	(in press)		Iwasaki A., <u>Akaza, H.</u> et al.
Surface Antigen Expression on Bladder Tumor Cells Induced by Bacillus Calmette-Guérin (BCG): A role of BCG internalization into tumor cells. Int J Urol	(in press)		Ikeda N, <u>Akaza, H.</u> et al.