

移行上皮特異的膜蛋白質ウロプラキンの基礎的 研究と臨床応用

課題番号 13671648

平成 13 年度~平成 14 年度科学研究費補助金 (基盤研究(C)(2))
研究成果報告書

平成 15 年 6 月

研究代表者 片岡晃
(滋賀医科大学医学部泌尿器科助手)

はしがき

研究組織

研究分担者：片岡晃 (滋賀医科大学医学部泌尿器科)
研究分担者：岡田裕作 (滋賀医科大学医学部泌尿器科)
研究代表者：吉貴達寛 (滋賀医科大学医学部泌尿器科)
研究分担者：若林賢彦 (滋賀医科大学医学部泌尿器科)
研究分担者：金 哲将 (滋賀医科大学医学部泌尿器科)
研究分担者：上仁数義 (滋賀医科大学医学部泌尿器科)
研究分担者：岡本圭生 (滋賀医科大学医学部泌尿器科)

研究経費

平成 13 年度	2,200 千円
平成 14 年度	1,400 千円
計	3,600 千円

研究発表

(1) Susumu Kageyama, Tatsuhiro Yoshiki, Takahiro Isono, Tsutomu Tanaka, Chol Jang Kim, Takeshi Yuasa, Yusaku Okada : High expression of human uroplakin Ia in urinary bladder transitional cell carcinoma. Japanese Journal of Cancer Research 93 : 523-531, 2002.

滋賀医科大学附属図書館



2002018576

ウロプラキン（UP）Ⅰa、Ⅰb、Ⅱ、Ⅲは尿路上皮に対して、組織特異的で分化依存性の膜蛋白質である。われわれは膀胱移行上皮癌におけるUPⅠaの発現を検討することによって、組織学的腫瘍マーカーとしての有用性を評価した。まずヒトUPⅠaのアミノ酸配列の一部を合成して免疫原とし、家兎ポリクローナル抗体を作製した。免疫組織化学的検討では、この抗体は移行上皮以外のいずれの細胞にも交叉反応性を示さず特異的であった。さらに、ヒトUPⅠa遺伝子の臓器特異性について全身主要臓器を対象にしたRT-PCR実験の結果、尿路上皮と移行上皮癌組織にだけ発現していることが確認された。根治的膀胱全摘除術を施行された症例と癌死した剖検例から得られた組織標本を用いて、免疫組織化学的に移行上皮癌細胞におけるヒトUPⅠaの発現を調べた。全摘症例において63例中61例（96.8%）の原発巣が陽性所見を示した。高・中分化癌18例中17例（94.4%）、低分化癌45例中36例（80.0%）において、50%以上の癌細胞が陽性に染色された。表在癌では22例中20例（90.9%）、浸潤癌では41例中33例（80.5%）が陽性であった。UP高発現群と低発現群の癌特異的5年生存率は、それぞれ68.6および75.0%で、統計学的有意差は認められなかった。転移巣においては、18病巣中13部位において陽性反応が確認された。このような安定したヒトUPⅠa蛋白質の発現状況から、この蛋白質は非常に優れた移行上皮癌の組織学的マーカーになることが期待できる。また、正常尿路上皮、膀胱尿管逆流症、間質性膀胱炎、膀胱癌の各細胞において、UPⅠaのスプライシングバリエーションを検索した。その結果、エクソン4が欠損した亜分子が存在することが判明した。現在、各種病態における存在量の定量化を試みている。

キーワード

- (1) 移行上皮
- (2) ウロプラキン
- (3) 腫瘍マーカー
- (4) 膀胱癌
- (5) 腎盂癌
- (6) 膀胱尿管逆流症

Study of human uroplakin in various diseases of urinary tract

1. RESEARCH INSTITUTION NUMBER : 14202

2. RESEARCH INSTITUTION : The Department of Urology, Faculty of Medicine, Shiga University of Medical Science

3. CATEGORY : Grant-in-Aid for Scientific Research (C) (2)

4. TERM OF PROJECT (2001~2002)

5. PROJECT NUMBER : 13671648

6. TITLE OF PROJECT :

Study of human uroplakin in various diseases of urinary tract

7. HEAD INVESTIGATOR :

REGISTERED NUMBER 80293835, Akira, Kataoka, Assistant, The Department of Urology, Faculty of Medicine, Shiga University of Medical Science

8. INVESTIGATORS

- (1) 80191724, Yoshihiko, Wakabayashi, Assistant Professor, The Department of Urology, Faculty of Medicine, Shiga University of Medical Science
- (2) 10204968, Chol-Jang, Kim, Assistant Professor, The Department of Urology, Faculty of Medicine, Shiga University of Medical Science
- (3) 50303780, Keisei, Okamoto, Assistant, The Department of Urology, Faculty of Medicine, Shiga University of Medical Science
- (4) 80230704, Tatsuhiro, Yoshiki, Associate Professor, The Department of Urology, Faculty of Medicine, Shiga University of Medical Science
- (5) 90324590, Kazuyoshi Johnin, Assistant, The Department of Urology, Faculty of Medicine, Shiga University of Medical Science
- (6) 20127062, Yusaku Okada, Professor, The Department of Urology, Faculty of Medicine, Shiga University of Medical Science

9. SUMMARY OF RESEARCH RESULTS

Uroplakins (UPs) Ia, Ib, II, and III are tissue-specific and differentiation-dependent transmembrane proteins of the urothelium. We assessed the usefulness of human UP Ia as a histological marker by examining its expression in urinary bladder transitional cell carcinoma (TCC). A polyclonal antibody against human UP Ia was raised using a synthesized polypeptide. We applied our antibody to various organ tissues including urothelium and observed no crossreactivity. Analysis by RT-PCR of normal urothelium, TCC and other organ tissues indicates that the human UP Ia gene expression is highly specialized to urothelium, and conserved in TCC. Using immunohistochemistry, we investigated the expression of UP Ia in TCC from patients who had undergone radical cystectomy and from autopsy cases. Positive staining (10% or more positive cancer cells) was noted in primary lesions from 61 of 63 (96.8%) cystectomy patients. Depending on pathological grade, high expression (50% or more positive cancer cells) was observed in 17 of 18 (94.4%) moderately- to well-differentiated TCC and in 36 of 45 (80.0%) poorly differentiated TCC. With regard to tumor invasion, high-expression was noted in 20 of 22 (90.9%) superficial and 33 of 41 (80.5%) muscle-invasive TCC. Cause-specific survival rates were 68.6% and 75.0% in high- and low-expression patients, respectively (log-rank test, $P=0.855$, mean follow-up; 65.0 mo). In metastases, positive reactions were observed in 13 of 18 (72.2%) lesions. UP Ia may represent a specific histological marker judging from stable expression, although its value as a prognostic factor remains undetermined.

10. KEY WORDS

- (1) Transitional cell, (2) Uroplakin, (3) Tumor marker, (4) Bladder cancer, (5) Renal pelvic cancer, (6) Vesicoureteral reflux

11. REFERENCES

AUTHORS, TITLE OF ARTICLE

JOURNAL, VOLUME-NUMBER,PAGES
CONCERNED, YEAR

Susumu Kageyama, Tatsuhiro Yoshiki , Takahiro Isono, Japanese Journal of Cancer Research

Tsutomu Tanaka, Chol Jang Kim, Takeshi Yuasa, 93 : 523-531, 2002.

Yusaku Okada High expression of human

uroplakin Ia in urinary bladder transitional cell carcinoma.