

最終講義



泌尿器科学の40年を顧みて
Past history and development of Urology
in 40 years

橘 政 昭
Masaaki TACHIBANA

東京医科大学泌尿器科学分野
Department of Urology, Tokyo Medical University

泌尿器科学のこの40年の歴史と発展はまさに現在のIT社会への変遷とともに進んできたと言えます。筆者は1976年医学部を卒業し直ちに泌尿器科に入局し今の2016年に至る40年間を泌尿器科医として過ごしこの大きな社会の変遷とともに歩んできました。1950-1970に未来画報という雑誌に掲載された20年後のコンピューターライフと題したイラストはまさに現在の私共の日常生活や学校の授業そのものであることはその先見性に目をみはるばかりである。筆者がこの最終講義で只今使用しているスライドはコンピュータによる作成であるが、卒業初期当時の学会発表では写植という自分で文字を紙に貼り付けそれを投影用のフィルムに焼き付け映写機で投影するもので当初は10枚ごとに厚紙のスライドケースを投影機に差し込んで映写するスタイルであったがカローセルという手動のスイッチでスライドを進めることが可能な映写機が開発され随分便利になったと感じたことを懐かしく思い出す。海外の学会への演題申し込みの為のabstract formに慣れない英文タイプライターを使ってやっとの思いで作成したり、文部省科学研究費の応募には日本語タイプライターがあり、何百とある鉄で造られた小さなハンコウのような文字を一つ一つ拾ってそれでタイプ

した事などいまではとても信じられないような苦労があったことが思い出される。

泌尿器科学における過去40年間での最大の変遷のひとつとしては体外衝撃波結石破碎装置(ESWL)の開発、普及が挙げられる。私の当時の先輩は「泌尿器科医は尿管結石の手術に始まり尿管結石の手術で終わる」と新米医師の私に教えてくれたが、このESWLは1980年に旧西ドイツ・ミュンヘンでルートヴィヒ・マクシミリアン大学とドルニエ社の共同開発により臨床応用が開始され、1983年から各国で市販が始まった尿路結石破碎装置であり、いままで開創手術で行っていた尿路結石の治療が体に全くメスを入れることなく、衝撃波を目標の結石に集中して当てることにより結石を細かく粉碎して自然排石させるという画期的手法である(図1)。

次に挙げられる泌尿器科学の大きな変化として内視鏡ならびに光源の改良・開発である。従来鉄製の硬性内視鏡が主体であったものがファイバースコープの開発、更にはコンピューター画像処理を行った電子スコープへと発達し現在診断はもとより治療に使用する内視鏡の多くが電子スコープに代表される軟性内視鏡へと変化してきている(図2)。この軟性内視鏡は細径化が進み現在では尿管や腎盂を観察

*本論文は平成28年1月15日に行われた最終講義の要旨である。

キーワード: 細胞生物学的解析、トランスレーショナルリサーチ、機能温存外科治療

(別冊請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学病院泌尿器科学分野)



図1 体外衝撃波結石破碎装置 (ESWL)
ESWLは、1980年に旧西ドイツ・ミュンヘンでルートヴィヒ・マクシミリアン大学とドルニエ社の共同開発により臨床応用が開始され、1983年から各国で市販が始まった。

可能とするばかりでなく、レーザーとの組み合わせで治療への応用も行われるようになった。実際、上部尿路結石の侵襲的治療法の変遷を調べると、1965年当初ほぼ100%開創手術であったものが最近ではそのほとんどがESWLあるいは内視鏡的手術で実施されている。

次に泌尿器科学の変化に大きく寄与したものに前立腺特異抗原 (PSA) の同定ならびに測定系の確立が挙げられる。1960年当時前立腺癌は発見の当初から骨やリンパ節に転移を伴う進行がんが多くを占め、手術治療の適応となる症例はごく僅かであった。しかしながら PSA スクリーニングの普及に伴い前立腺癌の確定診断が容易になされるようになり、早期前立腺癌の急増ならびに前立腺癌自体の診断症例

数が急激に増加した。それに伴い今まで比較的症例数が少なかった早期前立腺癌に対する前立腺全摘術の症例数が急激に増加するようになった。そのような状況下において、外科系の全ての科において経験したであろうと考えるが、従来診断が中心であった内視鏡がその目覚ましい改良・開発を基礎として治療にも応用しようとする気運が高まり、さらにそれが発展して従来大きな皮膚切開、筋肉切開を伴う開創手術から小さな創でそこから内視鏡下に細い手術鉗子で患部を操作する腹腔鏡手術が発展するに至った。このような腹腔鏡を中心とした内視鏡下手術が各外科系診療科における低侵襲性手術として急速に普及・発展を遂げるに至り前立腺癌に対しても同様に腹腔鏡下前立腺全摘術が注目され一時は全前立腺全摘術の約15%が腹腔鏡手術で実施されるに至った。しかしながら、前立腺はその解剖学的位置が恥骨と骨盤にはさまれるような小骨盤腔という狭小な空間に存在するため腹腔鏡下にその部を手術することの技術的難易度が高い手術であったためその普及、均展化が期待程進展しなかった。そのような状況下で米国のベンチャー企業であった Intuitive Surgical 社が内視鏡支援ロボットシステムを開発するに至り、その名を da Vinci (ダビンチ) と称し、遠近感を有する三次元内視鏡視野、7か所のアーム機構とエンドリスト機能による鉗子操作の自由度の著しい向上、10倍拡大視野、手振れ防止機構など、従来の腹腔鏡手技の欠点を補完する幾つかの工夫がなされ、従来難易度の高いとされた腹腔鏡下前立腺全摘術をより容易に実施可能とする腹腔鏡手術支援ロボットシステムの開発により2000年より米国を

硬性内視鏡

電子スコープ (軟性鏡)



図2 内視鏡の進歩：硬性鏡から軟性鏡に

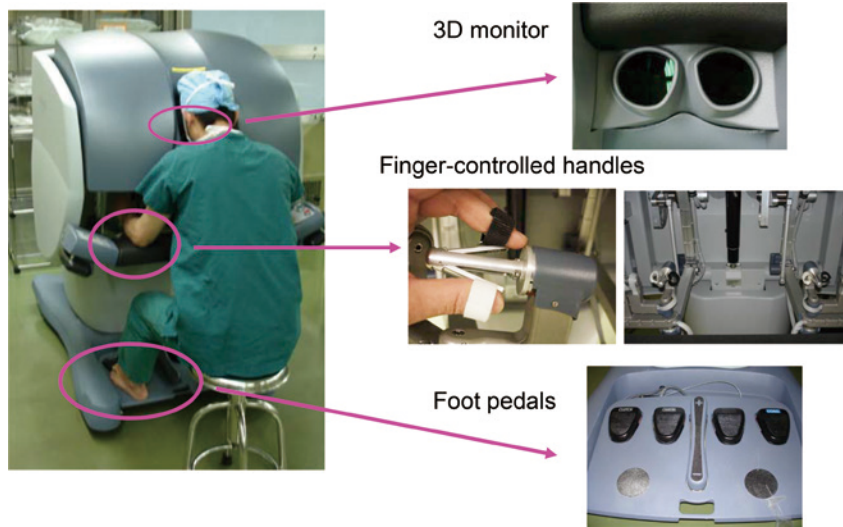


図3 daVinci™ surgical system

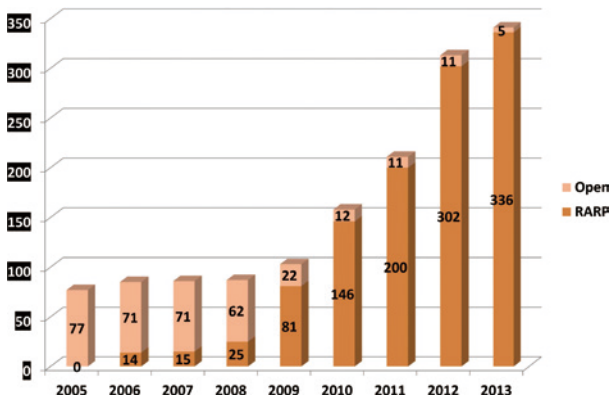


図4 東京医科大学病院での開創手術（Open）とRARP症例数の年次経過

中心に爆発的な発展・普及が為されるに至った（図3）。我が国においては残念ながら当該ロボットシステムの導入が遅れていたが、2005年当時薬事未承認であった当該機器を本学においては医師の個人輸入の形で導入し、2006年我が国第一例目のロボット支援下内視鏡的前立腺全摘術が本学において実施された¹⁾。その後、高度先進医療へと進み、2012年当該手術術式が保険収載されるにまで至った。本学は当該手術のパイオニアとして全国から患者さんが訪れ、2012年より2015年の4年間前立腺悪性腫瘍手術の手術症例数全国一の実績を遂げるに至った（図4）。また我が国においても当該機器の普及が急

	2011	2012Q1	2012Q2	2012Q3	2012Q4	2013Q1	2013Q2	2013Q3	2013Q4	2014Q1
1-12月	1-12月	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	1-3月	4-6月	7-9月	10-12月	1-3月
開腹%	71.0	68.2	59.5	54.5	53.4	52.7	48.7	40.6	39.2	38.7
ラパロ%	17.7	20.7	19.6	18.7	17.9	18.6	16.3	15.3	13.8	13.0
小切開%	11.3	11.0	10.2	9.5	9.2	8.1	7.8	7.1	7.0	6.3
ロボット%	0.0	0.0	10.7	17.2	19.6	20.7	27.2	37.0	39.9	41.9
合計%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

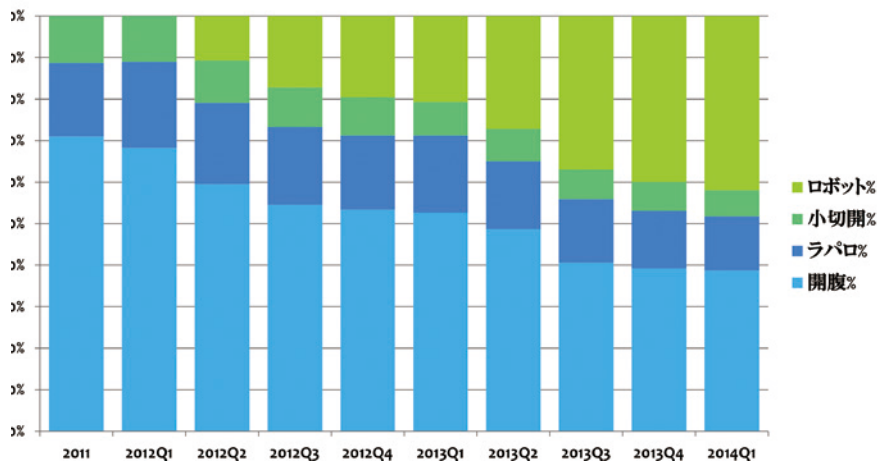


図5 前立腺悪性腫瘍手術の術式別割合



図6 機能温存手術膀胱全摘術に伴うストーマの無い自然排尿管尿路変更術（新膀胱）

速に進み、2014年にはロボット支援内視鏡の前立腺全摘術が全手術症例数の約40%を占めるに至っている（図5）。

過去40年間における我々泌尿器科医を含む外科医が求められた課題は手術の低侵襲化と機能温存方法の確立であったように思われる。

膀胱癌において膀胱全摘術が必要になった場合、患者さんは膀胱に代わる排尿機構を作らなければならず、従来は回腸あるいは結腸の一部を遊離し、その肛側腸管断端を皮膚に出すストーマを作成し、ストーマの周囲に採尿の為の袋を装着する導管型尿路変更術が一般的であった。しかしながら、このストーマを形成する尿路変更術は生活の質（QOL）を著しく損なうため即座に第4級身体障害の認定となる手技であった。1980年頃からこの方向が見直され、リザーバーと呼ぶ腸管で尿を溜める袋を作成し、体内にあるこのリザーバーの中に尿を溜め、これを間歇的にカテーテルで排出する尿禁制型尿路変更術が開発された²⁾。更にこのアイデアは腸でリザーバーを作成しこれを残尿管道に縫合して自然排尿が可能な尿路変更術の開発へと進化した³⁾。

私はこの尿禁制型尿路変更術のひとつであるKock continent urinary diversionを1985年から始めていたので、新膀胱においても最も慣れた方法であるKock変法による新膀胱造設を行ってきた（図6）。図7は新膀胱造設後の排泄性尿路造影で、上部尿路に全く変化を認めず、本物の膀胱と見間違えるほど良好に機能している新膀胱が観察できる。特に若い患者さんには勃起に係る神経血管束を温存して術後勃起能の保持にも努め、術後のQOLの向上を目指



図7 自然排尿管尿路変更術（新膀胱）の排泄性尿路造影像

している。

さらには、従来手術治療が主体であった浸潤膀胱癌に対する治療選択肢として、抗癌化学療法と放射線照射を併用した膀胱温存治療の有用性も報告され、限定的な適応とはいえ、膀胱全摘の選択肢としての位置付けが確立しており、単一な治療法でなく多様な治療法の適応が為されるようになっている。

手術治療ばかりでなく薬物治療においても大きな変遷を遂げるに至っている。

近代の生物学は、1953年のワトソンとクリックによるDNAの二重らせん構造の発見を契機として、遺伝子探索の分子生物学の時代へと進んだ。そして細胞の増殖、分化、さらには免疫機構などが機能するその基本的なしくみが分子レベルで明らかとなってきた。特に近年は生命構築の基盤となる生物の設計図とも言うべきゲノムの解読が驚異的に進み、生命科学の一部の分野ではすでにポストゲノム解析の時代へと進んでいる。癌に関わる遺伝子pathwayの詳細が明らかになりこれら細胞生物学の急速な進歩に裏付けされた薬物治療の開発も著しい。その代表として各種癌細胞の分子生物学的解析から、その増殖・進展に関わる蛋白が同定され、それを標的として蛋白合成に係わる遺伝子レベルでの抑制を目的とした分子標的治療薬の開発が挙げられる。特に進行腎細胞癌に対するチロシンカイネース阻害薬としてのソラフェニブ、スニチニブ、mTOR阻害薬であるテムシロリムス、エベロリムスの開発など、従来インターフェロンあるいはインターロイ

Table 1 List of HLA-A24-binding peptides from PSMA

Peptide	Position ^a	Size ^b	Sequence	Binding score ^c	IC ₅₀ ^d (nM)	No. of positive wells/Total no. of wells ^e	
						Induction-1	Induction-2
PSMA24-1	298	9	GYFDAQKLL	240	>10,000	0/40 (1)	0/48 (2)
PSMA24-2	624	9	TYSVSFDSL	240	197	0/40 (1)	0/48 (2)
PSMA24-3	227	9	LYSDPADYF	120	406	1/48 (1)	0/40 (3)
PSMA24-4	606	9	KYADKIYSI	120	15	0/48 (1)	0/40 (3)
PSMA24-5	178	9	NYARTEDFF	100	67	2/48 (1)	0/48 (4)
PSMA24-6	74	10	LYNFTQIPHL	300	1,268	0/48 (1)	0/48 (5)
PSMA24-7	565	10	FYDPMFKYHL	240	153	0/48 (1)	0/48 (5)
PSMA24-8	699	10	KYAGESFPGI	120	838	0/48 (1)	0/40 (6)
PSMA24-9	624	10	TYSVSFDSLFL	100	14	0/48 (1)	0/40 (6)

^aThe relative positions in the protein sequence of PSMA.

^bThe numbers represent peptide size.

^cNIH binding score, which is available through the Internet website,⁵ was evaluated as HLA peptide binding predictions.

^dMeasured as concentration of test peptide required for 50% inhibition of binding of standard peptide as described in "Materials and Methods."

^eThe numbers of wells that showed positive CTL response are presented. The numbers with parentheses indicate each of the individuals whose PBMCs were used for the study.

図8 PSM 特異的 HLA-A24 拘束性エピトープペプチドによる細胞障害性 T 細胞誘導に関する検討 (Clin Cancer Res., 8: 3885-3892, 2002 より改変)

キン-2 などのサイトカイン治療が主体であった進行腎細胞癌に対する薬物治療は全く異なる治療方針へと変換された。

また、前立腺癌に対しても 2014 年 5 月 23 日、経口アンドロゲン受容体シグナル伝達阻害剤：エンザルタミド

2014 年 9 月 4 日、タキサン系抗悪性腫瘍薬：カバジタキセルアセトン付加物

2014 年 9 月 2 日、アンドロゲン生合成に必要な酵素である CYP17 を選択的に阻害し精巣由来以外

のアンドロゲン（副腎・前立腺・前立腺がん細胞など）を抑制する薬剤としてのアピラテロン酢酸エステルなどが次々と実臨床の現場で使用可能となった。

さらには抗癌剤によらない癌治療の開発として癌に対する腫瘍特異的免疫細胞治療あるいはペプチド免疫治療などが治験等で実施されており将来の治療薬としての期待が寄せられている。筆者らも HLA-A24 拘束性前立腺膜抗原に対するエピトープペプチドの開発を行い何種かの有望なペプチドの同定に成

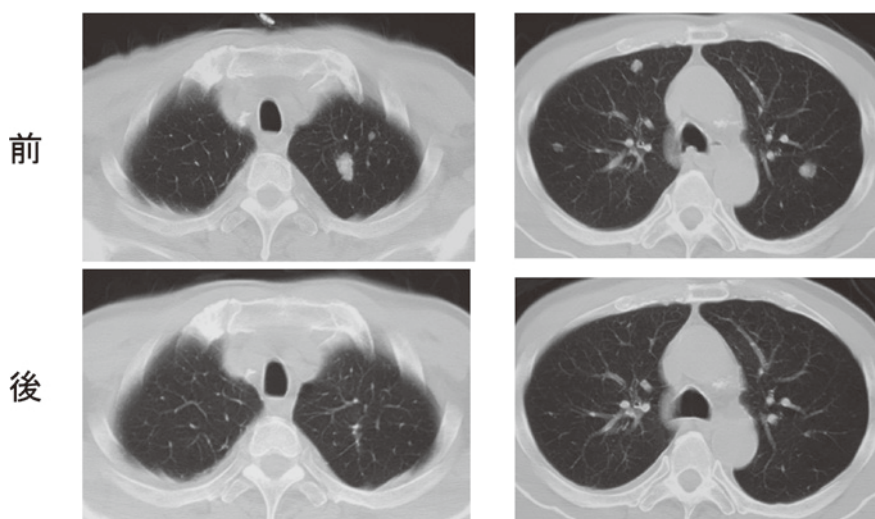


図9 腎細胞癌肺転移症例に対する樹状細胞治療前後の胸部 X 線写真

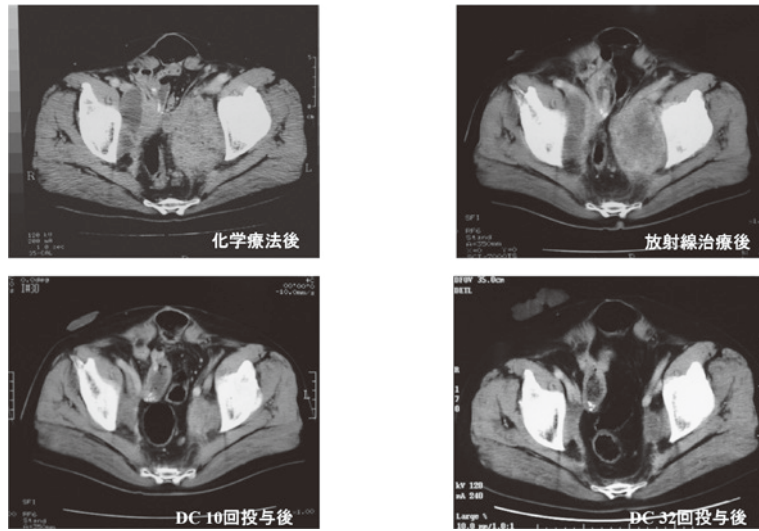


図10 進行膀胱癌症例に対する樹状細胞治療経過

功している (図8)⁵⁾。

更には、本学倫理委員会承認のもと、進行泌尿器科癌に対する樹状細胞による免疫細胞治療を臨床研究で実施し一部の症例で極めて良好な結果を得ている⁶⁾。

図9は肺に多発性転移を有する腎細胞癌患者に対する樹状細胞治療前後の胸部X線写真であり治療後の肺転移巣の著明な縮小が認められている (図9)。また、腎細胞癌以外でも既存治療に抵抗性の進行膀胱癌症例において樹状細胞治療により目覚ましい有効性が認められた症例も経験している⁶⁾ (図10)。このように、先進医療、新規医療の開発を目指して微力ながら努力してきたが、その研究内容は従来の形態学を中心とした細胞の解析から遺伝子レベルへの解析へと大きく変化してきた。ここでは私が行ってきた基礎研究の変遷をたどりながらその概要を紹介することとする。

筆者はまず最初に癌細胞を対象とする研究の緒として癌組織から永久的増殖能を獲得した癌細胞株の樹立を行い、これを標的とした抗癌剤感受性の研究あるいはその細胞生物学的特性の解析を目指した。幾つかのがん細胞株の樹立に成功したが、そこでの疑問として樹立した癌細胞株がもとのがん細胞の形質を保持しているか否かという疑問であった。そこで、平面的に増殖する各種癌細胞をコラーゲンスポンジを基質に立体的に培養し各種膀胱癌細胞株の異同につき検討をおこなった (図11)。5種類の膀胱がん細胞株を使用して検討した結果、これら細胞において上皮細胞の根拠となる細胞間結合帯が電子顕

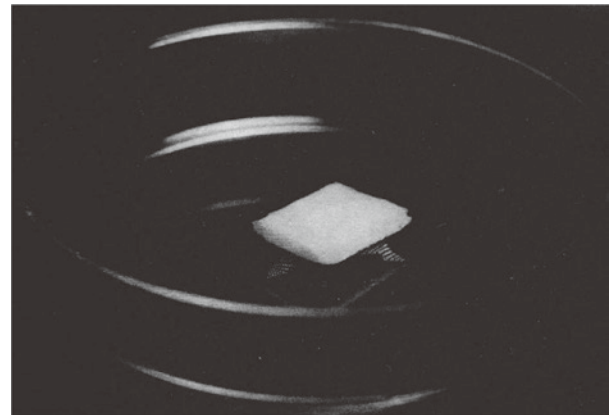


図11 コラーゲンスポンジを基質に立体的に培養: Keio J. Med. 31: 127-148, 1982より改変

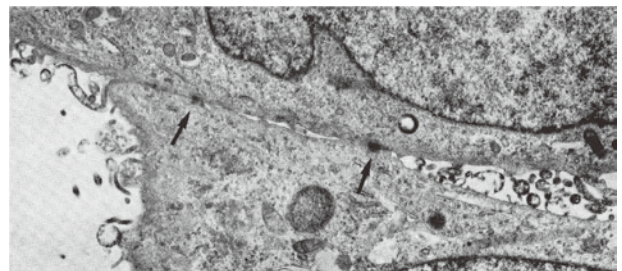


図12 コラーゲンスポンジ上に培養した細胞の電子顕微鏡像
細胞間結合帯が認められる (↑): Keio J. Med. 31: 127-148, 1982より改変

微鏡の観察により証明され (図12)、また走査電子顕微鏡による観察では表面の微絨毛構造に細胞株間で著しい差が認められ (図13)、さらには形態的特徴だけでなく接着因子であるフィブロネクチンの発現量にも差が認められ、それぞれの細胞株が元の癌

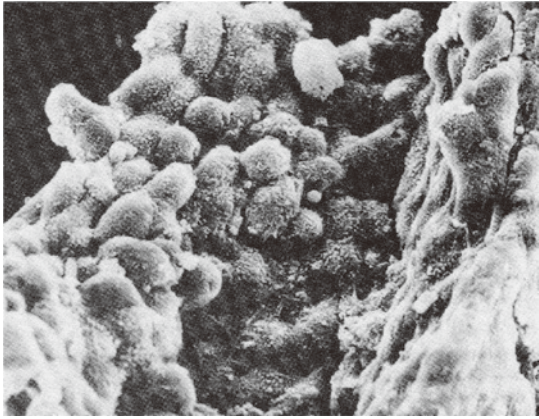


図13 立体培養を行った膀胱癌細胞の走査電子顕微鏡観察像
Keio J. Med. 31 : 127-148, 1982 より改変

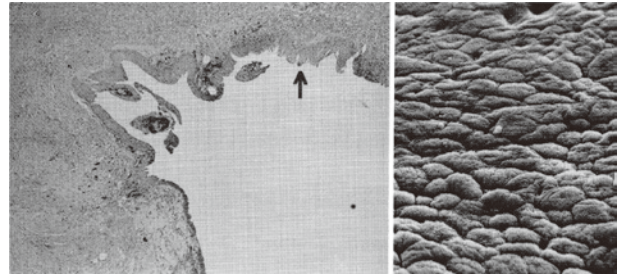


図15 コラーゲントューブグラフトで尿管を代用した後のグラフト内部の病理学的観察像
コラーゲントューブグラフト内腔に尿路上皮様の細胞の被覆が認められる(↑)
図右はその走査電子顕微鏡像
J Urol 133 : 866-869, 1985 より改変

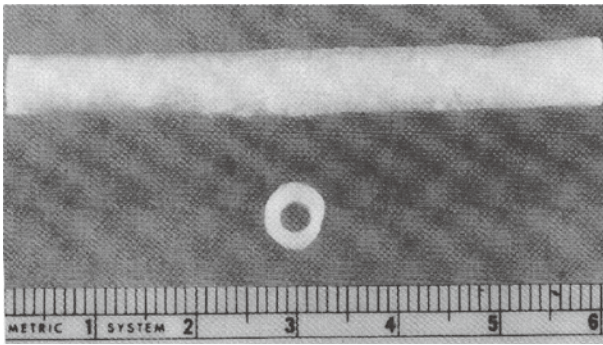


図14 尿管代用に用いたコラーゲントューブグラフトの外観
J Urol 133 : 866-869, 1985 より改変

細胞の特性を保持していることを明らかとした⁷⁾。

この発想を更に発展させ、コラーゲントューブグラフト上に尿路上皮細胞を培養しこれを尿管の欠損部に代用しようとする試みを行った(図14)。犬を用いた尿管の代用実験ではコラーゲングラフトの内腔には尿路上皮の再生が認められた(図15)⁸⁾。

次に筆者らが手掛けた研究は癌細胞の持つ正常細胞との大きな差として細胞のDNA量ならびに増殖能の違いを細胞個々に客観的に測定し、癌の悪性度評価の指標とすることを試みた。当時比較的新しい細胞解析装置であったフローサイトメトリーを使用して、癌細胞のDNA含量と増殖能の指標であるbromodeoxyuridine (BrdU)の取り込み率を二重解析し癌細胞の客観的悪性度評価を試みた。その結果、膀胱癌⁹⁾¹⁰⁾、腎細胞癌¹¹⁾においては悪性度の高い癌においてDNAのaneuploidyの出現とともにBrdUの取り込みが著しく増加することが明らかとなり癌細胞の客観的悪性度評価となることが明らかとなった(図16)。

このような研究を進めるなか、膀胱癌患者で感染症の兆候が無いにもかかわらず、白血球数が異常高値を呈しいわゆる類白血病反応を示す症例に遭遇した。当時新たに同定された蛋白としてgranulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)があり、この症例も癌細胞がこのG-CSFを産生している可能性が示

フローサイトメータ装置

フローサイトメトリーによる膀胱癌組織の deoxyribonucleic acid (DNA)とbromodeoxyuridine 取り込みの解析

J Urol., 145: 963-967, 1991より改変

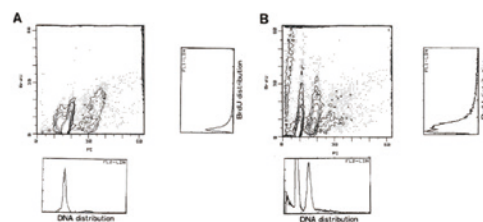


Fig. 2. DNA and bromodeoxyuridine (BrdU) double analysis of bladder tumor by flow cytometer. Bivariate bromodeoxyuridine (DNA (green); red) fluorescence distributions are displayed in contour line with DNA distribution on axis of abscissa and bromodeoxyuridine fluorescence on axis of ordinate. A, low grade tumor tends to have diploidy with low bromodeoxyuridine to positive stained cell ratio. B, high grade tumor shows aneuploidy with increased bromodeoxyuridine to positive stained cell ratio.

図16 フローサイトメーターによる細胞特性の定量的解析(癌細胞の客観的悪性度評価)

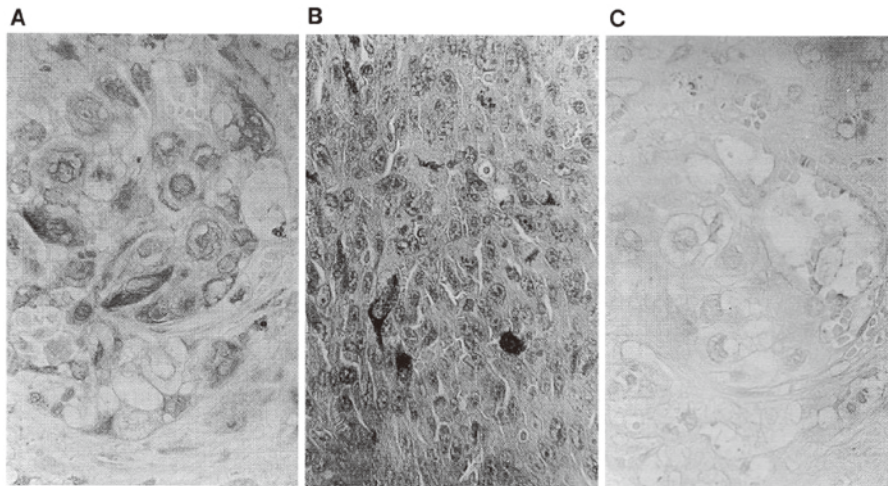


Fig. 1. Immunohistochemical staining with the use of anti-G-CSF mAb. Sections of the 5% formalin-fixed and paraffin-embedded bladder tumor tissue specimen were studied by the avidin-biotin-peroxidase method. The mAb that reacted with the tumor cells is shown as brown-colored granular staining, primarily involving the cytoplasm (A: $\times 400$). The CHO cells transfected with human G-CSF cDNA and transplanted in SCID mice as a positive control were strongly positively stained (B: $\times 400$). C, negative control staining.

3439

図 17 G-CSF 産生膀胱癌組織に対する抗 G-CSF 抗体による免疫組織染色像
腫瘍細胞において G-CSF の陽性染色所見が認められる。
Cancer Res., 55 : 3438-3443, 1995 より改変

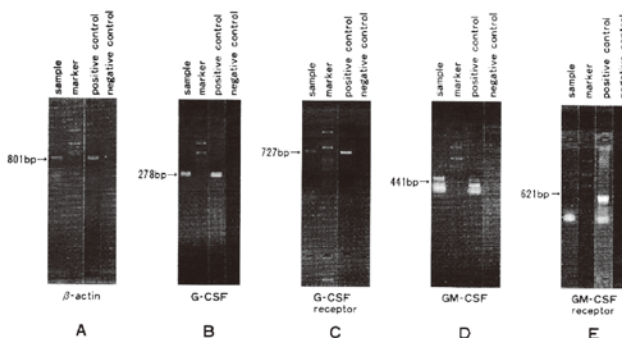


Fig. 3. Detection of G-CSF mRNA and G-CSF receptor mRNA by the RT-PCR method. A, the β -actin-specific fragment was detected by PCR (20 cycles at 94°C for 1 min, 65°C for 1 min, and 72°C for 3 min) with primers 5'-GATATCGCCGCTGCTGTCGAC-3' (forward primer) and 5'-CAGGAAGGAAGGCTGGAAGTGC-3' (reverse primer); B, the G-CSF-specific 278-bp fragment was detected by PCR (40 cycles at 94°C for 1 min, and 50°C for 1 min) with 5'-CTGTGTGCCACCTACAAAG-3' (forward primer) and 5'-GCCATTCGCCAGTCTCTCC-3' (reverse primer); C, the G-CSF receptor α -chain 727-bp fragment was detected by PCR (35 cycles at 94°C for 1 min, 65°C for 1 min, and 72°C for 1 min) with 5'-ACAGTCTCACCTGATGACCT-3' (forward primer) and 5'-TGCCCTTAAAGCCTGAGCTA-3' (reverse primer); D, the 441-bp GM-CSF-specific fragment was detected by the PCR (43 cycles at 94°C for 30 s, and 63°C for 1 min) with primers 5'-CTGGAGATCTGGCTGCACACC-3' (forward primer) and 5'-TGCTGGAGCCACTC-CAGGAGTGA-3' (reverse primer); and E, the 621-bp GM-CSF receptor α -chain fragment was detected by PCR (40 cycles at 94°C for 1 min, 60°C for 1 min, and 72°C for 1 min) with primers 5'-TGACCACCACCATGCTTCTCT-3' (forward) and 5'-ACCAGCCAGAAATTCGCATCCAA-3' (reverse primer). To further confirm that the amplified products originated from the respective cDNA, they were subjected to appropriate restriction enzyme digestions. Size markers from top, 4.3, 1.8, 1.1, 0.68, 0.38, 0.25, and 0.12 kb. RT-PCR exhibited a 278-bp band signal for G-CSF (B), a 727-bp band signal for the G-CSF receptor (C), and a 441-bp band of GM-CSF (D) in samples from the cultured cells. However, the 621-bp band of GM-CSF receptor was not identified in the sample from the cultured cells (E).

図 18 G-CSF 産生腫瘍において G-CSF とともに G-CSF 受容体の発現を認める。
Cancer Res., 55 : 3438-3443, 1995 より改変

唆された。早速摘出病理標本で G-CSF の産生を免疫組織染色で調べたところ、明らかな陽性所見が認められた (図 17)。この症例はその後極めて急速な転移巣の増大が認められたため、腫瘍が産生する G-CSF が自らの増殖を増強する autocrine-growth をしている可能性に注目しその解析をしたところ、これら癌細胞は G-CSF の受容体を発現しており、G-CSF により部分的ではあるが autocrine-growth をしていることを証明した (図 18)¹²⁾¹³⁾。

癌細胞自らが産生する G-CSF によりその細胞が増殖増強を示したことは筆者らにとって大変興味深いことであり、もしこの G-CSF の産生を抑制した

ら癌細胞の増殖にどのような影響が表れるかが議論された。そこで、当時サイトカイン産生の転写因子の一つであり、リュウマチなどの炎症性疾患の治療と関連して研究が進められていた核内因子 κ B (nuclear factor-kappa B: NF- κ B) に注目した。NF- κ B はストレスやサイトカイン、紫外線等の刺激により活性化されるとされており免疫反応において中心的役割を果たす転写因子の一つであり、急性および慢性炎症反応や細胞増殖、アポトーシスなどの数多くの生理現象に関与しているとされていた。NF- κ B 活性制御の不良はクローン病や関節リュウマチなどの炎症性疾患をはじめとし、癌や敗血症性

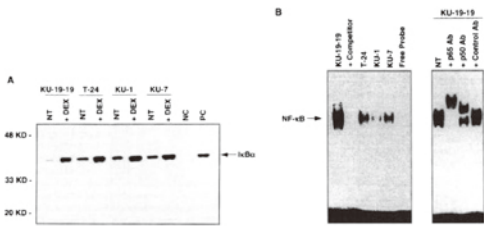


FIG. 2. Detection of intracellular IκBα and intranuclear NF-κB in bladder cancer cells by Western blotting. (A) Detection of IκBα proteins in bladder cancer cells by Western blotting. The band corresponding to IκBα is indicated by the arrow. Bands corresponding to wild-type IκBα (about 40 kDa) were detected in T-24, KU-1, and KU-7, while a fainter band was detected in KU-19-19; these bands were enhanced by 10 μM dexamethasone treatment. NT, No treatment; NC, a negative control containing IκBα Ab only; PC, a positive control containing the HeLa cell lysate. (B) EMSA of nuclear protein extracts from bladder cancer cells, probed with ³²P-labeled double-stranded oligonucleotide containing the NF-κB-specific binding sequence. Specific DNA-protein complexes are indicated by the arrow. The band corresponding to activated NF-κB was detected in large quantities in KU-19-19 but not in T-24, KU-1, or KU-7 cells, respectively (left panel). For supershift assays, 1 μg of anti-serum against p50 or p50, or control Ab IgG, was added to each binding reaction. The majority of the complex could be supershifted by anti-serum against p50 or p50 subunits of NF-κB but not by a control Ab in KU-19-19 cells (right panel). Competitor, a competition assay involving the use of a 25-fold excess of unlabeled oligonucleotides to prove that the EMSA complex is NF-κB in KU-19-19 cells; Free Probe, a negative control containing labeled oligonucleotide only; NT, no treatment.

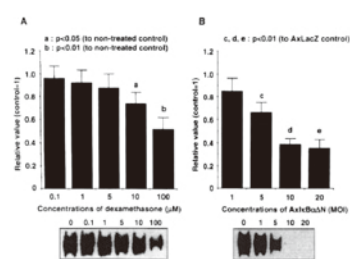


FIG. 5. Both dexamethasone and AxiBoA-N inhibit growth of KU-19-19 cells dose dependently. KU-19-19 cells were treated with increasing concentrations of dexamethasone (A) or AxiBoA-N (B) for 48 hr and their growth estimated by MTT assay. The results of dexamethasone treatment are expressed as a ratio relative to untreated controls and those of AxiBoA-N treatment are expressed as a ratio relative to AxiLacZ-treated controls. Bars represent the SD of triplicate samples. Furthermore, NF-κB DNA-binding activity after 48 hr of incubation was investigated by EMSA. Dexamethasone treatment induced little NF-κB inhibition at concentrations of 10 μM or less, although it could induce inhibition at a concentration of 100 μM. On the other hand, AxiBoA-N treatment could induce NF-κB inhibition dose dependently and inhibit NF-κB completely at a concentration of 10 μM.

図 19 各種膀胱癌細胞株におけるアデノウイルスベクターによる I kappa B alpha transfection の細胞増殖阻害効果。I kappa B alpha transfection により著明な細胞増殖抑制が認められる。
Hum Gene Ther 10 : 37-47, 1999 より改変

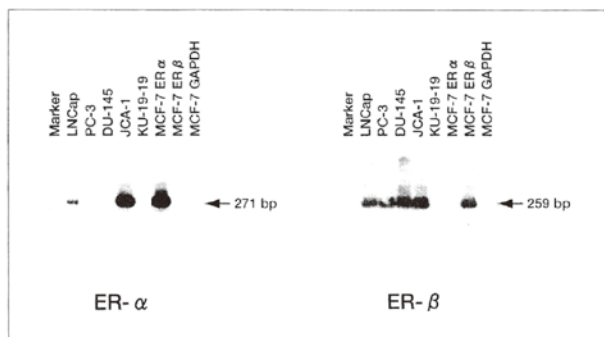


Fig. 4. Southern hybridization of PCR products. The Southern hybridization method revealed 271-bp ER-α-specific signals on LNCap and JCA-1 cells as androgen-dependent growth cells and on MCF-7 cells derived from human breast cancer as a positive control. However, no specific signal was found on the other human prostate cancer cells of DU-145, PC-3 or KU-19-19 cells. On the other hand, 259-bp ER-β-specific signals were demonstrated on all four prostate cancer cell lines and MCF-7 cells.

図 20 各種前立腺癌細胞株における estrogen receptor (ER-alpha and ER-beta) mRNA の発現
各種前立腺癌細胞株において異なる estrogen receptor の発現が認められた。
Eur Urol., 40 : 557-563, 2001 より改変

ショックなどの原因となり、特に悪性腫瘍では多くの場合 NF-κB の恒常的活性化が認められることが報告されていた。さらに NF-κB はサイトメガロウイルス (CMV) やヒト免疫不全ウイルス (HIV) の増殖にも関与していることが知られていた。そこで NF-κB の阻害因子である I-κB を当時慶應義塾大学医学部分子生物学教室の清水教授の絶大なるご協力を得てアデノウイルスベクターによる I-κB の細胞内 transfection を試みた。

期待に胸を膨らませて transfection 24 時間後研究室内の培養細胞を観察したところ、なんと培養フラスコ内のほとんどの癌細胞は死滅していた (図 19)¹⁴⁾。この時の感動と喜びは今でも忘れることのできない私の人生における最も思い出深い出来事の一つとなっている。これらの一連の研究成果は多数の論文として纏めることができた¹⁴⁻¹⁸⁾。

その後、アデノウイルスベクターによる I-κB の細胞内 transfection での臨床応用に倫理的問題から限界を感じていた折、慶應義塾大学理工学部梅沢教

授が NF-κB の阻害薬として dehydroxymethyl-epoxy-quinomicin (DHMEQ) の研究を積極的におこなっているとの情報を得て、梅沢教授との共同研究として DHMEQ の各種細胞に対する抗腫瘍効果の検討をおこなった。初めは前立腺癌細胞において有効な抗腫瘍効果が認められることが証明され¹⁹⁾²⁰⁾、その後梅沢教授が各種癌腫における抗腫瘍効果を証明するに至っていることは嬉しい限りである。

更に、前立腺癌患者は末期になると高頻度に血液凝固異常を呈することが知られていたがその主要な因子として tumor necrosis factor (TNF) が関連していることを世界に先駆けて証明できたときの感激も忘れることのできない思い出となっている²¹⁾。

一方、前立腺癌は男性ホルモン存在下に増殖・進展することが知られていたが、前立腺癌細胞は時として男性ホルモンに対して二相性の反応を示すことがありその機序は不明であった。本学に赴任した当初この点の解明に取り掛かり、前立腺癌細胞が estrogen-receptor の α と β の二種類の受容体を発現

し、その発現は癌により異なることを解明した(図20)²²⁾。これは私と本学の教室員とで行った初めての研究成果であり懐かしい思い出となっている。

更に、当教室における幾つかの代表的な研究としては前立腺癌の骨転移におけるビスフォスフォネートとの関連²³⁾、前立腺特異抗原(PSA)自体が骨造成に関連する²⁴⁾などを明らかにし、これらの成果は多くの論文に引用される先駆的な研究となっている。

また最近では腎細胞癌において、好中球とリンパ球の比率がその増殖・進展に強く関連することを示し、比較的簡易な検査が癌の悪性度評価として重要であることから大きな注目を集めている²⁵⁾²⁶⁾。

以上のように、研究面においてもこの40年の歴史の流れと同様に旧来の形態学から遺伝子解析から得られた癌の増殖・進展に関わる因子を同定しこれを標的とした治療法の開発などまさにトランスレーショナルリサーチの実践、さらには臨床的諸因子の綿密なコンピューター解析からその重要因子の同定など臨床に直結した基礎的研究を実施してきた。

40年前に未来の医学予想図で考えられた医療がまさに今現実のものとして具現化されつつある。我々臨床医は常に数十年先の医療を目指しつつ日々の努力を行っていく必要性を改めて実感している。

文 献

- 1) Yoshioka K, Hatano T, Nakagami Y, Ozu C, Horiguchi Y, Sakamoto N, Yonov H, Ohno Y, Ohori M, Tachibana M, Patel VR: [First 24 Japanese cases of robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy using the daVinci Surgical System]. *Hinyokika Kyo* **54**(5): 333-338, 2008
- 2) Sulmoni A, Leisinger HJ, Hauri D, Schmucki O: Bladder substitution with continent ileum pouch experimental study on dogs (author's transl). *Urol Int* **30**(4): 273-281, 1975
- 3) Kock NG, Nilson AE, Nilsson LO, Norlén LJ, Philipson BM: Urinary diversion via a continent ileal reservoir: clinical results in 12 patients. *J Urol* **128**(3): 469-475, 1982
- 4) Frohneberg D, Bachor R, Egghart G, Miller K, Hautmann R: Ileal neobladder. Principles of function and continence. *Eur Urol* **16**(4): 241-249, 1989
- 5) Horiguchi Y, Tachibana M, et al: Screening of HLA-A24-restricted epitope peptides from prostate-specific membrane antigen that induce specific antitumor cytotoxic T lymphocytes. *Clin Cancer Res* **8**: 3885-3892, 2002
- 6) Nishiyama T, Tachibana M, Horiguchi Y, Nakamura K, Ikeda Y, Takesako K, Murai M: Immunotherapy of bladder cancer using autologous dendritic cells pulsed with human lymphocyte antigen-A24-specific MAGE-3 peptide. *Clin Cancer Res* **7**(1): 23-31, 2001
- 7) Tachibana M: Studies on cellular adhesiveness in five different culture cell lines derived from carcinoma of the urinary bladder. *Keio J Med* **31**: 127-148, 1982
- 8) Tachibana M, Nagamatsu GR, Addonizio JC: Ureteral replacement using collagen sponge tube grafts. *J Urol* **133**: 866-869, 1985
- 9) Tachibana M, Deguchi N, Jitsukawa S, Baba S, Tazaki H: Quantification of cell kinetic characteristics using flow cytometric measurements of deoxyribonucleic acid and bromodeoxyuridine for bladder cancer. *J Urol* **145**: 963-967, 1991
- 10) Tachibana M, Deguchi N, Baba S, Jitsukawa S, Hata M, Tazaki H: Multivariate analysis of flow cytometric-deoxyribonucleic acid parameters and histological features for prognosis of bladder cancer patients. *J Urol* **146**: 1530-1534, 1991
- 11) Tachibana M, Deguchi N, Baba S, Jitsukawa S, Hata M, Tazaki H: Bromodeoxyuridine and deoxyribonucleic acid bivariate analysis in human renal cell carcinoma. Does flow cytometric determination predict malignant potential or prognosis of patients with renal cell carcinoma? *Am J Clin Pathol* **49**: 739-743, 1992
- 12) Tachibana M, Miyakawa A, Tazaki H, Nakamura K, Kubo A, Hata J, Nishi T, Amano Y: Autocrine growth of transitional cell carcinoma of the bladder induced by granulocyte-colony stimulating factor. *Cancer Res* **55**: 3438-3443, 1995
- 13) Ohigashi T, Tachibana M, Tazaki T, Nakamura K: Bladder cancer cells express functional receptors for granulocyte-colony stimulating factor. *J Urol* **147**: 283-286, 1992
- 14) Sumitomo M, Tachibana M, Ozu C, Asakura H, Murai M, Hayakawa M, Nakamura H, Takayanagi A, Shimizu N: Induction of Apoptosis of Cytokine-Producing Bladder Cancer cells by Adenovirus-Mediated IκBα Overexpression. *Human Gene Ther* **10**: 37-47, 1999
- 15) Sumitomo M, Tachibana M, Murai M, Hayakawa H, Takayanagi A, Shimizu N: Overexpression of IL-1ra gene up-regulates interleukin-1β converting enzyme (ICE) gene expression: possible mechanism underlying IL-1β resistance of cancer cells. *Br J Cancer* **81**: 277-286, 1999
- 16) Sumitomo M, Tachibana M, Nakashima J, Murai M, Miyajima A, Kimura F, Hayakawa M, Nakamura H: An Essential Role for Nuclear Factor Kappa B in Preventing TNF-α-Induced cell Death In Prostate Cancer cells. *J Urol* **160**: 674-679, 1999

- 17) Oya M, Ohtsubo M, Takayanagi A, Tachibana M, Shimizu N, Murai M: Constitutive activation of nuclear factor-kappaB prevents TRAIL-induced apoptosis in renal cancer cells. *Oncogene* **28**: 3888-3896, 2001
- 18) Mukogawa T, Koyama F, Tachibana M, Takayanagi A, Shimizu N, Fujii H, Ueno M, Matsumoto H, Takeuchi T, Nakajima Y: Adenovirus-mediated gene transduction of truncated Ikappa B alpha enhances radiosensitivity in human colon cancer cells. *Cancer Sci* **94**(8): 745-750, 2003
- 19) Kikuchi E, Horiguchi Y, Nakashima J, Kuroda K, Oya M, Ohigashi T, Takahashi N, Shima Y, Umezawa K, Murai M: Suppression of hormone-refractory prostate cancer by a novel nuclear factor kappaB inhibitor in nude mice. *Cancer Res* **63**: 107-110, 2003
- 20) Kodaira K, Kikuchi E, Kosugi M, Horiguchi Y, Matsumoto K, Kanai K, Suzuki E, Miyajima A, Nakagawa K, Tachibana M, Umezawa K, Oya M: Potent cytotoxic effect of a novel nuclear factor-kappaB inhibitor dehydroxymethylepoxyquinomicin on human bladder cancer cells producing various cytokines. *Urology* **75**: 805-812, 2010
- 21) Nakashima J, Tachibana M, Ueno M, Baba S, Tazaki H: Tumor necrosis factor and coagulopathy in patients with prostate cancer. *Cancer Res* **55**: 4881-4885, 1995
- 22) Ito T, Tachibana M, Yamamoto S, Nakashima J, Murai M: Expression of estrogen receptor (ER-alpha and ER-beta) mRNA in human prostate cancer. *Eur Urol* **40**(5): 557-563, 2001
- 23) Yonou H, Ochiai A, Ashimine A, Maeda H, Horiguchi Y, Yoshioka K, Ogawa Y, Hatano T, Tachibana M: The bisphosphonate YM529 inhibits osteoblastic bone tumor proliferation of prostate cancer. *The Prostate* **67**: 999-1009, 2007
- 24) Yonou H, Horiguchi Y, Ohno Y, Namiki K, Yoshioka K, Ohori M, Hatano T, Tachibana M: Prostate-Specific antigen stimulates osteoprotegerin production and inhibits receptor activator of nuclear factor-KappaB ligand expression by human osteoblasts. *The Prostate* **67**: 840-848, 2007
- 25) Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M: Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Independent Predictor of Recurrence in Patients With Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma. *J Urol* **184**(3): 873-878, 2010
- 26) Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Gondo T, Hatano T, Tachibana M: Followup of neutrophil-to-lymphocyte ratio and recurrence of clear cell renal cell carcinoma. *J Urology* **187**(2): 411-417, 2012