



令和8年1月19日



血圧上昇に関わる分子が  
膀胱がんを進行させる可能性があることが明らかに  
-高血圧治療薬が膀胱がん治療に役立つ可能性-

【研究成果のポイント】

- ・血圧調整を行う「AGTR1」という受容体が多いほど、膀胱がんが進行しやすく再発しやすいことを発見しました。
- ・高血圧の治療に広く使われているアンジオテンシンⅡ受容体阻害薬（ARB）が、「AGTR1」の発現が高い膀胱がんの進行を抑制し得る可能性を示しました。

【概要】

広島大学の研究チーム（広島大学 原爆放射線医科学研究所 疾患モデル解析研究分野 神沼 修教授、大学院生の山中 亮憲さんら）は、血圧調整に関わる遺伝子と膀胱がんの進行の関係を調べました。その結果、血圧調整の役割をもつ受容体「AGTR1」の発現が高い膀胱がんの患者さんは、治療成績が良くないを見出しました。また「AGTR1」の発現が高い膀胱がん細胞は、血圧の上昇に作用するホルモンである「アンジオテンシンⅡ（AngII）」の影響下で進行が早まる一方、高血圧の薬であるARBにより抑えられる可能性を示しました。この研究成果は、広島大学から論文掲載料の助成を受け、日本高血圧学会が出版する国際学術誌『Hypertension Research (Q1)』に掲載されました。

論文タイトル

Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling Promotes Bladder Cancer Progression and Its Inhibition by Losartan

著者

Ryoken Yamanaka, Kento Miura, Norimasa Yamasaki, Sawako Ogata, Megmi Nakamura, Toshiya Inaba, Anarkhuu Bold-Erdene, Uyanga Enkhbaatar, Fatemeh Beygom Mirkatouli, Shuka Miura, Naohisa Hosomi, Kohei Kobatake, Kenshiro Takemoto, Yuki Kohada, Ryo Tasaka, Tomoya Hatayama, Kazuma Yukihiro, Hiroyuki Shikuma, Kyosuke Iwane, Nobuyuki Hinata and Osamu Kaminuma\*

\* : 責任著者

DOI :10.1038/s41440-025-02535-y

【背景】

私たちの体の中では、さまざまなホルモンシステムが複雑かつ多様な働きをしています。その中のひとつ、「レニン-アンジオテンシン系」は、血圧や体液の調整に関わ

るホルモンシステムです。血圧が下がると、「レニン-アンジオテンシン系」により「アンジオテンシンⅡ(AngII)」というホルモンがつくられ、これが細胞の表面にある「AGTR1」という受容体と合わさることで、血管を締めたり、水分や塩分をためる働きをして血圧を上昇させます。

この「AGTR1」の働きが、乳がんや肝臓がんなどを進行させる可能性が近年報告され始めています。実際に、膀胱がんの治療において、レニン-アンジオテンシン系に作用して高血圧を治療する薬剤を内服している患者さんでは、治療成績が良いことを示唆する臨床データが報告されていました。

しかし、「AGTR1」が本当に膀胱がんの進行に関わるのかは、その分子メカニズムも含め明らかにされていませんでした。

### 【研究成果の内容】

今回の研究では、さまざまがん患者さんの遺伝子情報を網羅した大規模データベースを用いて解析しました。「AGTR1」の発現が高い膀胱がんの患者さんは、発現が低い患者さんに比べて全生存期間が短いことが明らかとなりました。また、広島大学病院の患者さんの手術検体を用いた解析を行った結果、「AGTR1」の発現が高い膀胱がんの患者さんは、手術後の再発率が高いことがわかりました(図1)。

「AGTR1」の発現が高い膀胱がん細胞を人工的に作ったところ、それだけではがん細胞の挙動に変化はありませんでした。しかし、「AGTR1」に結合する血圧上昇ホルモンの「アンジオテンシンⅡ(AngII)」を作用させると、「AGTR1」発現が高い膀胱がん細胞には影響がなかったのに対し、「AGTR1」発現が高い細胞は進行性が高まることがわかりました(図2)。

この「アンジオテンシンⅡ(AngII)」と「AGTR1」の結合をブロックするアンジオテンシンⅡ受容体阻害薬(ARB)という薬があり、既に高血圧治療に広く用いられています。そこで、ARBの一種である「ロサルタン」を作用させて同様の実験を行ったところ、「アンジオテンシンⅡ(AngII)」による膀胱がん細胞の進行性が高まるのを抑えることができました。また、「AGTR1」に「アンジオテンシンⅡ(AngII)」が結合することによって、細胞内の蛋白質リン酸化酵素ERKを介するシグナル伝達経路や、上皮間葉転換、エネルギー代謝に関わる経路が活性化され、それらが膀胱がん細胞の進行性に大きく関わっていることが明らかになりました。

次に、この膀胱がん細胞を皮下移植したマウスモデルを作って調べたところ、「AGTR1」発現の高いがん細胞では、それが低い細胞に比べて腫瘍が増大することがわかりました。また、これらのマウスに「ロサルタン」を内服されることによって、「AGTR1」を高発現する膀胱がん細胞の腫瘍増大が抑制される傾向がみられました(図3)。

### 【今後の展開】

「ロサルタン」をはじめとするARBは、既に高血圧治療に広く用いられている安全安価な薬剤です。膀胱がん細胞における「AGTR1」の発現量を早期に調べることで、患者さんの治療成績を向上できる可能性や、「AGTR1」の発現が高い患者さんに対する新たな治療薬として、ARBが役立つ可能性についての検証が期待されます。今後は、前向き研究に基づいた患者さんのデータ集積を行うことが重要となります。

### 【参考資料】

- ・レニン-アンジオテンシン系：血圧や体液量の調節に関わるホルモンシステム。
- ・AGTR1：血圧上昇ホルモンであるAngIIの受容体。
- ・ARB：AngIIとAGTR1の結合をブロックすることで血圧上昇を抑制し、高血圧治療に使用される薬剤。ロサルタン、テルミサルタンなど。
- ・ERK：細胞が生存、増殖するための細胞内シグナルを伝える蛋白質リン酸化酵素。

・上皮間葉転換：上皮細胞が形質転換して間葉系細胞（結合組織など）の特徴を獲得するプロセス。細胞の接着性が低下し、運動性が高まることで、がん細胞の周辺組織への拡がり（浸潤）や、血液・リンパ流を介した他臓器への転移（遊走）に関わる。

図 1：広島大学病院で膀胱がん摘出手術を受けた 55 人の患者さんのがん組織を調べたところ、34 人 (61.8%) のがんが AGTR1 を高発現していました (A)。また、AGTR1 の発現が高い患者さんのグループは、術後の再発、転移までの期間が有意に短い結果となりました (B)。

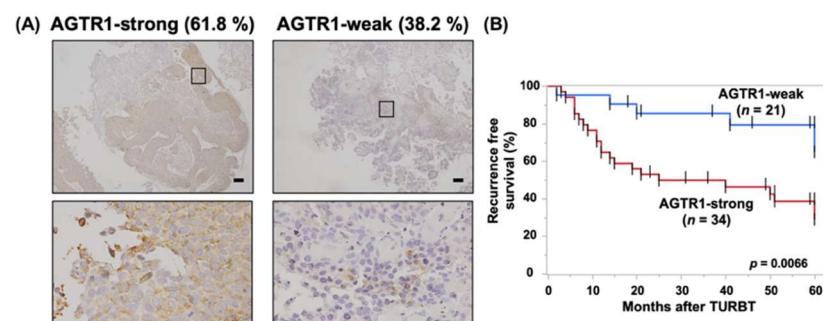


図 2：AGTR1 を高発現する膀胱がん細胞を人工的に作り、浸潤能（周囲組織へ広がっていく能力）を調べました。AGTR1 の発現が高い細胞 (◆) では、AngII を投与すると浸潤能が高まることが明らかになりました。

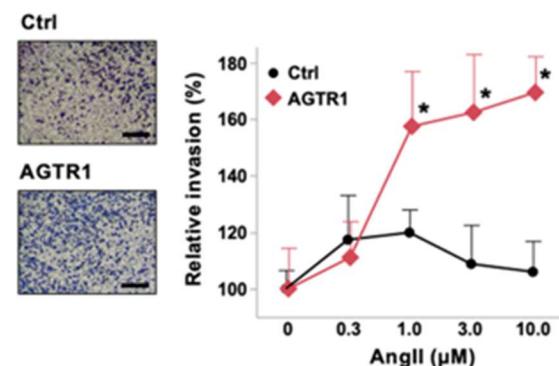
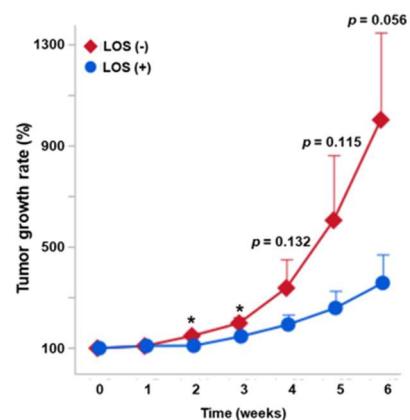


図 3: AGTR1 を高発現する膀胱がん細胞をマウスの皮下に移植し、ロサルタンの効果を調べました。ロサルタンを投与したマウス (●) では、投与していないマウス (◆) に比べ、腫瘍の増大が抑制される傾向がみられました。



### 【お問い合わせ先】

広島大学原爆放射線医科学研究所 疾患モデル解析研究分野  
教授 神沼修  
Tel : 082-257-1556 FAX : 082-255-8339  
E-mail : okami@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：A4版 3枚（本票含む）