

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 14 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K20072

研究課題名(和文) 泌尿器癌における治療増感作用の分子メカニズム解明と治療展開

研究課題名(英文) Zoledronic acid sensitizes castration resistant prostate cancer cells to radiotherapy and chemotherapy by downregulating STAT1

研究代表者

中山 貴之(Nakayama, Takayuki)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：10727225

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、ゾレドロン酸はSTAT1阻害を介して、アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株に対する化学療法、放射線感受性を増強することを証明した。さらにゾレドロン酸によるSTAT1阻害の機序はプロテアソームを介した蛋白分解によること示した。ゾレドロン酸は、すでに前立腺癌骨転移の治療薬として汎用されており、本研究の成果はすぐに臨床応用が可能である。しかし、ゾレドロン酸の化学療法・放射線療法感受性増強が臨床レベルでも有用であるかは検証が必要である。

研究成果の概要(英文)：Androgen independent cell lines (PC3, DU145) expressed STAT1 higher than androgen dependent LNCaP cells. STAT1 was gradually upregulated in LNCaP as it acquired androgen independency by continuous androgen ablation. Zoledronic acid decreased STAT1 at protein level by proteasome-mediated degradation and sensitized PC3 and DU145 to both radiotherapy and chemotherapy. Functional siRNA knockdown of STAT1 resulted in the sensitization of DU145 to radiotherapy and chemotherapy. Forced expression of STAT1 in LNCaP rendered it resistant to those therapies. In conclusion, we demonstrated that zoledronic acid sensitizes castration-resistant prostate cancer cells to radiotherapy and chemotherapy by downregulating STAT1. Zoledronic acid decreased STAT1 at protein level by proteasome-mediated degradation. These results may be useful in the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer cells.

研究分野：泌尿器癌

キーワード：前立腺癌 放射線治療 化学療法

1. 研究開始当初の背景

我々は、これまでに腎細胞癌骨転移症例を対象とした臨床研究および基礎研究において、ビスホスホネートと放射線治療の間に、優れた併用効果が存在することを報告してきた。まず、ビスホスホネート単剤もしくは放射線単独ではほとんど認められない、骨転移病巣の縮小および再石灰化が、両者を併用することにより高率に得られること (BJU Int. 2009; 103: 620-4)。次に、骨および肺転移を有する転移性腎細胞癌症例に対し、骨転移病巣へのビスホスホネート・放射線併用療法を施行した結果、骨転移病巣の著明な縮小のみならず、多発肺転移巣の縮小と全身状態の改善が得られた症例の報告である (Int J Urol. 2008; 15: 546-7)。これらの結果は、腎細胞癌に対するビスホスホネートと放射線治療の併用には相乗的効果が存在すること、さらにその効果は骨転移巣のみならず原発巣や内臓転移巣に対しても発揮されることが示唆している。さらに、これらの知見の基礎的裏付けとして、Signal Transducer and Activator of Transcription 1 (STAT1) に注目し、その成果を報告した (PLoS ONE. 2013; 31; 8(5): e64615)。STAT1 は、当初インターフェロンによるシグナル伝達を担う蛋白として発見されたため、これまで、その主な作用はアポトーシス誘導および腫瘍増殖抑制であると考えられてきた。しかしながら、近年、腫瘍細胞における STAT1 高発現が、放射線治療や化学療法に抵抗性をもたらすことが明らかにされている。我々は、臨床的に十分達成可能な投与濃度において、ビスホスホネートが STAT1 高発現腎細胞癌の STAT1 蛋白の低下をもたらすこと、同時に放射線治療増感作用を有することを報告した。さらには STAT1 低発現腎細胞癌株に対して STAT1 を強制発現させることで、放射線治療感受性の低下を認め、逆に STAT1 高発現腎細胞癌株から内在性 STAT1 蛋白をノックダウン

することにより、放射線治療感受性が増加することを確認し、STAT1 が腎細胞癌の放射線治療抵抗性に関与していることを報告した。

本研究では、腎細胞癌で得られた知見を他癌腫にも適用できるかを確認し、さらには基礎実験から得られた成果を臨床応用に展開するための基盤研究を行った。

2. 研究の目的

本研究は、STAT1 を介した癌の治療抵抗性の分子機構を明らかにし、基礎実験で得られた知見を臨床応用に展開していくことを目的とする。

3. 研究の方法

前立腺癌細胞株 (LNCaP, PC3, DU145) を用い、ゾレドロン酸による STAT1 発現阻害をウエスタンブロット法、放射線増感作用を clonogenic assay、化学療法増感作用を MTS assay および Combination index 法にて評価した。STAT1 ノックダウンおよび過剰発現により、ゾレドロン酸による治療増感作用が STAT1 阻害を介したものであるかを検証した。

4. 研究成果

アンドロゲン依存性である LNCaP と比較して、非依存性である PC3, DU145 では STAT1 発現が高かった (Figure 1A)。さらにアンドロゲン投与により LNCaP を去勢抵抗性前立腺癌化させた細胞株でも STAT1 発現が増加した (Figure 1B)。ゾレドロン酸はプロテアソームを介した蛋白分解により STAT1 発現を蛋白レベルで低下させ (Figure 2)、放射線療法・化学療法の増感作用を示した。ゾレドロン酸による治療増感効果は、DU145 に対する STAT1 ノックダウンでも再現され、一方 LNCaP における STAT1 過剰発現は治療抵抗性を増強させた (Figure 3)。

以上より、本研究によりゾレドロン酸は

STAT1 阻害を介して去勢抵抗性前立腺癌の化学療法・放射線療法感受性を増強することが証明された。ゾレドロン酸は、すでに前立腺癌骨転移の治療薬として汎用されており、本研究の成果はすぐに臨床応用が可能である。しかし、ゾレドロン酸の化学療法・放射線療法感受性増強が臨床レベルでも有用であるかは検証が必要である。

Figure 1

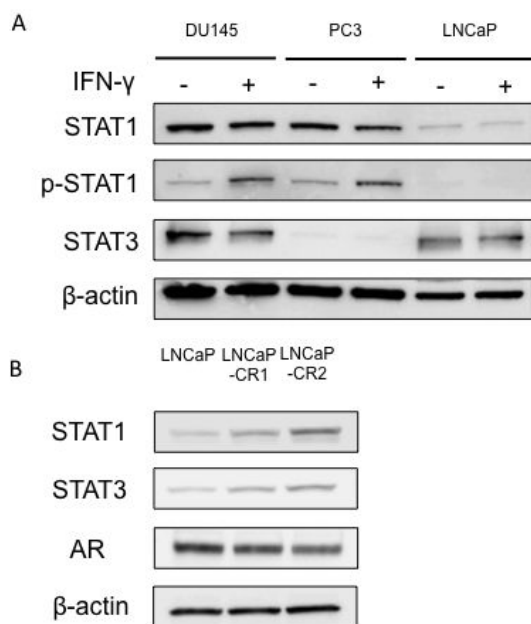


Figure 2

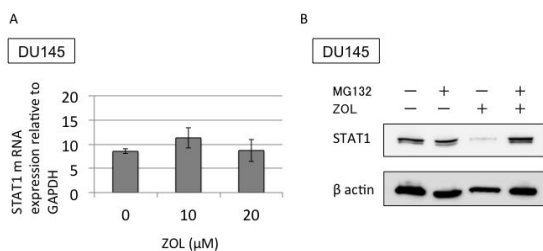
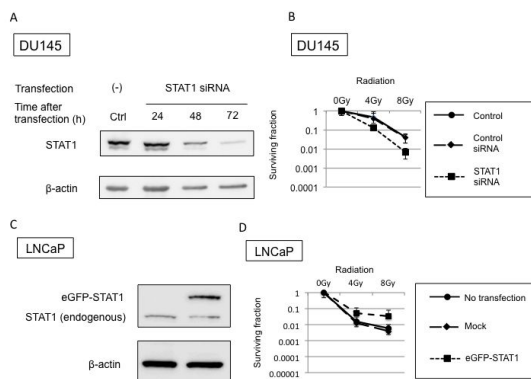


Figure 3



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

Nakayama T, Kijima T, Yoshida S, Koga F, Kihara K, Fujii Y. Zoledronic acid sensitizes castration resistant prostate cancer cells to radiotherapy and chemotherapy by downregulating STAT1. The 111th annual meeting of the American Urological Association, Boston, USA, 2017/5/13

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山 貴之 (NAKAYAMA, Takayuki)

東京医科歯科大学大学院・腎泌尿器外科・

医員

研究者番号: 10727225

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし