

令和元年6月25日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11007

研究課題名(和文) 去勢抵抗性前立腺癌マーカーReg・OLFM4を標的とした新規診断・治療開発

研究課題名(英文) To development serum Reg4 and OLFM4 as tumor markers and therapeutic targets in castration resistance prostate cancer

研究代表者

松原 昭郎 (Matsubara, Akio)

広島大学・医歯薬保健学研究科(医)・教授

研究者番号：10239064

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：Reg の前立腺癌における血清マーカーおよび治療標的としての意義を明らかにすることを目標に、臨床病理検体を用いたReg・OLFM4の発現を検討した。血清Reg値は、Stageが進行した症例や、去勢抵抗性前立腺癌の症例で高発現し、血清腫瘍マーカーとしての有効性が確認された。さらに血清でReg値が上昇していた症例は組織免疫組織染色法でもRegの高発現が確認された。また、Regの過剰発現が抗がん剤(ドセタキセルと5FU)への抵抗性獲得に関与していることをin vitroで確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血清腫瘍マーカーで病勢評価できることは、高額なPET-CTやMRIを繰り返して行うより、より低侵襲で安価であり正確な病勢評価に繋がる可能性がある。血清Reg値は、ELISA安価で測定可能で、安価な低侵襲な診断マーカーであり、病勢評価に有用である。さらに現在のPSAを中心とした診断治療では把握できない抗がん剤耐性の効果予測因子にもなり得る。Regの発現とその血清値は、前立腺癌治療の診断治療の改善に貢献できる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：We showed that serum Reg IV concentration serves as a diagnostic tumor marker with high specificity for prostate cancer. Reg IV expression correlated with tumor progression. Furthermore, Reg IV expression was associated with docetaxel resistance. serum Reg IV concentration is useful as a less invasive and cheaper diagnostic maker in daily urological clinics.

研究分野：前立腺癌

キーワード：前立腺癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1. 本研究に関連する国内・国外の研究動向及び位置づけ

CRPC に対してエンザルタミド、アピラテロンなどの新規ホルモン療法薬の使用が可能となったが、その効果にも限界がある。PSA 上昇を伴わないまま原発巣や転移巣が増大する CRPC の存在が臨床的課題となり、その代表例が神経内分泌癌である。このようなホルモン感受性が完全に消失した前立腺癌の問題点は、1)PSA が腫瘍マーカーとして機能しないこと、2) 新規ホルモン療法薬が無効で治療法がないことである。私たちは一貫して CRPC と神経内分泌前立腺癌の克服を目標に研究を続けており、CRPC 患者で血清中の Reg が高くなることを報告した。その後、Reg と OLFM4 が CRPC で高発現することが研究協力者からも報告された。これらはともに癌特異性が高い分泌蛋白質であり、抗アポトーシスに働くことが知られているが、前立腺癌での Reg と OLFM4 の基礎研究はほとんど行われていない。

2. 研究の目的

去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)は未だ予後不良であり、最適な診断・治療の確立は急務である。私たちは、分泌蛋白質に注目して CRPC の研究を行い、NBL1 などの診断・治療標的を同定してきた。これらの研究から、私たちは Reg と OLFM4 が CRPC 特異的に高発現する分泌蛋白質であることを発見した。さらに Reg と OLFM4 は抗アポトーシス作用を持つことから、血清腫瘍マーカーならびに治療標的としても有望である。本研究では、CRPC 臨床検体と *in vitro*、マウス CRPC モデルを用い、CRPC における Reg と OLFM4 の機能を明らかにすることを目的とする。本研究の成果により、Reg と OLFM4 は CRPC の新規血清腫瘍マーカーならびに新規治療標的として CRPC の診断・治療の改善に貢献できると確信している。

3. 研究の方法

本研究では、CRPC に対する新規血清腫瘍マーカーと新規治療法の開発を目的として、Reg と OLFM4 の機能を明らかにする。以下の5項目の順序で研究を行う。

- 1) 臨床検体での Reg と OLFM4 の発現解析
- 2) *In vitro*での CRPC における Reg と OLFM4 の機能解析
- 3) 既存の治療法と Reg ・ OLFM4 発現抑制の併用療法を評価する

4. 研究成果

去勢抵抗性前立腺癌における、Reg ・ OLFM4 の血清マーカーおよび治療標的としての意義を明らかにすることを目標に、まず臨床検体を用いた血清 Reg の測定と病理検体を用いた Reg ・ OLFM4 の免疫組織学的検討を行った。血清 Reg 値は、Stage が進行した症例や、去勢抵抗性前立腺癌の症例で高発現し、血清腫瘍マーカーとしての有効性が確認された。さらに血清で Reg 値が上昇していた症例は組織免疫組織染色法でも Reg の高発現が確認された。血清 Reg 値は腫瘍マーカーとしての臨床応用が期待される。また、Reg の過剰発現が抗がん剤(ドセタキセルと 5FU)への抵抗性獲得に関与していることを *in vitro* で確認した。Reg の血清腫瘍マーカーは、薬剤耐性への predictive marker となるだけでなく、Reg の発現抑制が治療効果を

高める可能性が示唆された。Reg がより低侵襲な診断として、前立腺癌治療の改善に貢献できる可能性を示した。次に OLFM4 の免疫組織染色を前立腺癌検体で行ったところ、予想と反して gleason score の低い症例で OLFM4 の高発現が認められ、OLF4 の発現は予後良好と相関する傾向があった。また研究期間中に、OLF4 の発現低下が前立腺癌の進展に関与することを示す論文報告があり、私たちの OLF4 免疫組織染色結果と同様な結果であった。OLF4 に関しては、血清 OLF4 診断マーカーとしての可能性を検討する価値があると考えているが、治療標的としては可能性が低いと考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

J. Teishima, H. Nagamatsu, K. Shoji, R. Yamanaka, K. Kobatake, H. Kitano, K. Goto, S. Shinmei, T. Hayashi, N. Oue, W. Yasui, A. Matsubara. Regenerating islet-derived related protein 4 as candidate of a novel biomarker in castration-resistant prostate cancer patients. 31th EAU Congress, 2016.3.14, Munich

藤井慎介、亭島淳、永松弘孝、正路晃一、北野弘之、後藤景介、神明俊輔、林哲太郎、大上直秀、安井弥、松原昭郎. REG は去勢抵抗性前立腺癌患者における新規のバイオマーカー候補となる. 第 75 回日本癌学会学術集会, 2016.10.7, 横浜市

Jun Teishima, Shisuke Fujii, Nagamatsu Hiroataka, Ryoken Yamanaka, Kohei Kobatake, Hiroyuki Kitano, Keisuke Goto, Shunsuke Shimei, Tetsutaro Hayashi, Norihide Oue, Wataru Yasui, Akio Matsubara. The impact regenerating islet-derived related protein 4 as candidate of a novel biomarker in castration-resistant prostate cancer. The 33th japan-Korea Urological Congress, 2016.10.8, Aomori

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：亭島 淳

ローマ字氏名：(TEISHIMA, jun)

所属研究機関名：広島大学

部局名：医歯薬保健学研究科(医)

職名：准教授

研究者番号(8桁): 20397962

研究分担者氏名：林 哲太郎

ローマ字氏名：(HAYASHI, tetsutaro)

所属研究機関名：広島大学

部局名：医歯薬保健学研究科(医)

職名：助教

研究者番号(8桁): 60612835

研究分担者氏名：井上 省吾

ローマ字氏名：(INOUE, shogo)

所属研究機関名：広島大学

部局名：病院（医）

職名：講師

研究者番号（8桁）：90457177

研究分担者氏名：神明 俊輔

ローマ字氏名：(SHINMEI,shunsuke)

所属研究機関名：広島大学

部局名：病院（医）

職名：助教

研究者番号（8桁）：70749936

研究分担者氏名：北野 弘之

ローマ字氏名：(KITANO,hiroyuki)

所属研究機関名：広島大学

部局名：病院（医）

職名：助教

研究者番号（8桁）：60721933

研究分担者氏名：安井 弥

ローマ字氏名：(YASUI,wataru)

所属研究機関名：広島大学

部局名：医歯薬保健学研究科(医)

職名：教授

研究者番号（8桁）：40191118

(2)研究協力者

研究協力者氏名：Alexander W.Watt

ローマ字氏名：(Alexander W.Watt)

研究協力者氏名：Peter C Black

ローマ字氏名：(Peter C Black)

研究協力者氏名：郷力 昭宏

ローマ字氏名：(GORIKI, akihiro)

研究協力者氏名：Htoo Zarni Oo

ローマ字氏名：(Htoo Zarni Oo)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。