

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11163

研究課題名(和文) アミノ酸代謝リプログラミング機構に着目した前立腺癌に対する新規診断・治療法の確立

研究課題名(英文) Establishment of the new modalities for diagnosis and treatment of prostate cancer by focusing on amino acid metabolism reprogramming mechanism

研究代表者

住友 誠 (Sumitomo, Makoto)

藤田医科大学・医学部・教授

研究者番号：50255535

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)：本研究では、泌尿器系がんの微小環境における特殊なアミノ酸代謝リプログラミングのメカニズムを解明した。腎細胞癌(RCC)の腫瘍組織におけるTDOの発現は、癌の進行と生存に関連することを示し、mRCC患者の免疫療法に対する一次耐性の予測バイオマーカーとしての可能性を示した。去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)においては、アンドロゲン遮断条件下でのAMACR阻害とドセタキセルの投与は、ARV7陽性の癌細胞の増殖を有意に抑制することを見出した。その機序として、HSP27のダウンレギュレーションを介してARとARV7の発現レベルが低下する機序が関与していることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

泌尿器系がん組織内では特異的なアミノ酸の吸収増加や特有のアミノ酸供給のリサイクリング現象が認められ、これらの代謝産物が浸潤・転移に直接関与していることが報告されている。組織内で増加の認められるアミノ酸のプロファイリングによって、それらのアミノ酸を優先的に輸送するトランスポーター候補を比較的容易に選り出すことが可能である。これらの代謝産物や代謝経路を修飾するための方法論を確立することは、特異的な抗腫瘍効果を誘導する理想的な分子標的治療、ひいては個別化治療のストラテジーを提唱することにつながるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, We elucidated special amino acid metabolism reprogramming mechanism in the microenvironment of urologic cancers. We showed that TDO expression in RCC tumor tissues is associated with progression and survival, confirming its potential as a predictive biomarker of primary resistance to immunotherapy in patients with mRCC. In castration-resistant prostate cancer (CRPC) we demonstrated that AMACR inhibition and docetaxel treatment, under androgen deprivation conditions, significantly reduced the proliferation of ARV7 positive cancer cells and decreased the levels of AR and ARV7 expression, possibly via downregulation of heat shock protein 27.

研究分野：泌尿器科悪性腫瘍の治療抵抗性機序の解明

キーワード：前立腺癌 腎細胞癌 アミノ酸リプログラミング キヌレニン TDO AMACR

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癌細胞は正常細胞とは異なる微小環境でその旺盛な増殖や転移などの活発な活動を支えるため、低酸素状態をはじめとする特殊環境に適応する能力を獲得しており、Warburg 効果による嫌気性解糖系の活性化もその一つである。一方で、栄養状態の不良な環境下においては、嫌気性解糖系に代わってアミノ酸代謝の劇的なリプログラミングが癌細胞の生存・増殖に重要であることが明らかになってきている。

2. 研究の目的

本研究では癌微小環境における特異的なアミノ酸代謝リプログラミング依存へのシフト現象の機序を解明し、同現象と進行癌への進展、標準治療抵抗性との関連性を明らかにすることにより、泌尿器科癌における新規の診断体系および治療体系を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

1. 組織標本を用いた実験系

- 1) 腎細胞癌 (RCC)、前立腺癌 (PC) 組織における特異的なアミノ酸代謝シフトマーカーを同定し、これらのマーカー発現と予後との相関を明らかにする。
- 2) RCC、PC における特異的なアミノ酸代謝シフトマーカーの発現変化を検討し、治療抵抗性との関連性を明らかにする。

2. 継代細胞を用いた実験系

- 1) PC が去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に移行する過程での時間的なアミノ酸代謝シフトの活性化および嫌気性解糖系とのバランス変化を検討する。
- 2) CRPC を含む進行性 PC におけるアミノ酸代謝活性化を調節する重要因子を同定し、これらの修飾による治療感受性、細胞生存への影響を検討する。

4. 研究成果

1) 腎細胞癌 (RCC) の腫瘍組織における TDO の発現の意義について

RCC 組織中のトリプトファン代謝において、キヌレニンへの代謝は IDO1 ではなく、TDO によって調節されており、TDO の発現強度が癌の進行と生存に関連することを示し、mRCC 患者の免疫療法に対する一次耐性の予測バイオマーカーとなりうる可能性を示した (図 1)。

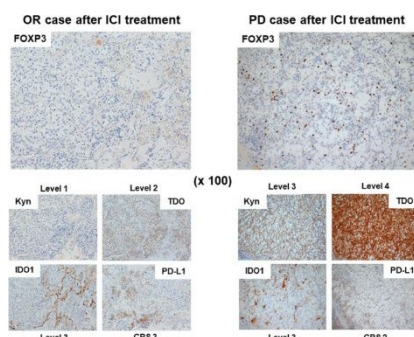


図 1

2) 去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) における AMACR 発現と ARV7 との関係について

CRPC 細胞株を用いた実験で、アンドロゲン遮断条件下での AMACR 阻害とドセタキセルの投与は、

ARV7 陽性の癌細胞の増殖を有意に抑制することを示した (図 2)。その機序として、HSP27 のダウンレギュレーションを介して AR と ARV7 の発現レベルが低下する機序が関与していることを示した。

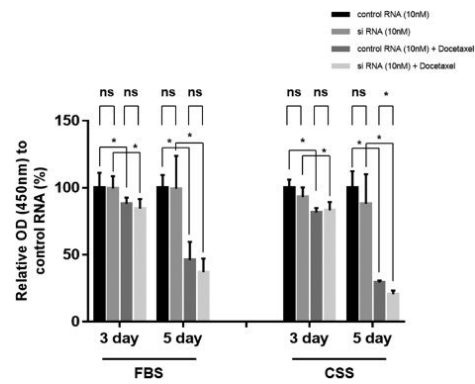


図 2

文献

1. Sumitomo M. et al. Tryptophan 2,3-dioxygenase in tumor cells is associated with resistance to immunotherapy in renal cell carcinoma. *Cancer Sci.* 2021 Mar;112(3):1038-1047.
2. Yoshizawa A et al. Combined -methylacyl-CoA racemase inhibition and docetaxel treatment reduce cell proliferation and decrease expression of heat shock protein 27 in androgen receptor-variant-7-positive prostate cancer cells. *Prostate Int.* 2021 Mar;9(1):18-24.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Muramatsu H, Sumitomo M, Morinaga S, Kajikawa K, Kobayashi I, Nishikawa G, Kato Y, Watanabe M, Zennami K, Kanao K, Nakamura K, Suzuki S, Yoshikawa K.	4. 巻 42(1)
2. 論文標題 Targeting lactate dehydrogenase-A promotes docetaxel-induced cytotoxicity predominantly in castration-resistant prostate cancer cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncol Rep.	6. 最初と最後の頁 224-230
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/or.2019.7171	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Watanabe M, Kanao K, Suzuki S, Muramatsu H, Morinaga S, Kajikawa K, Kobayashi I, Nishikawa G, Kato Y, Zennami K, Nakamura K, Tsuzuki T, Yoshikawa K, Ueda R, Sumitomo M.	4. 巻 79(14)
2. 論文標題 Increased infiltration of CCR4-positive regulatory T cells in prostate cancer tissue is associated with a poor prognosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Prostate	6. 最初と最後の頁 1658-1665
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/pros.23890	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Sumitomo M, Takahara K, Zennami K, Nagakawa T, Maeda Y, Shiogama K, Yamamoto Y, Muto Y, Nukaya T, Takenaka M, Fukaya K, Ichino M, Sasaki H, Saito K, Shiroki R.	4. 巻 112(3)
2. 論文標題 Tryptophan 2,3-dioxygenase in tumor cells is associated with resistance to immunotherapy in renal cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1038-1047
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14797	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Yoshizawa A, Takahara K, Saruta M, Zennami K, Nukaya T, Fukaya K, Ichino M, Fukami N, Niimi A, Sasaki H, Kusaka M, Suzuki M, Sumitomo M, Shiroki R	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Combined -methylacyl-CoA racemase inhibition and docetaxel treatment reduce cell proliferation and decrease expression of heat shock protein 27 in androgen receptor-variant-7-positive prostate cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Prostate Int.	6. 最初と最後の頁 18-24
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.pnrl.2020.07.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 村松洋行, 住友 誠, 斎藤政信, 杉江美穂, 森永慎吾, 小林郁生, 梶川圭史, 西川源也, 加藤義晴, 渡邊將人, 金尾健人, 中村小源太, 吉川和宏
2. 発表標題 前立腺癌細胞株に対するLDH阻害薬とdocetaxelによる抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第105回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 村松洋行, 住友 誠, 杉江美穂, 森永慎吾, 小林郁生, 梶川圭史, 西川源也, 加藤義晴, 渡邊將人, 全並賢二, 金尾健人, 中村小源太, 吉川和宏
2. 発表標題 前立腺癌細胞株に対するdocetaxelとLDH阻害薬による抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第27回泌尿器科分子・細胞研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Muramatsu, Makoto Sumitomo, Shingo Morinaga, Masanobu Saito, Miho Sugie, Keishi Kajikawa, Ikuo Kobayashi, Genya Nishikawa, Yoshiharu Kato, Masahito Watanabe, Kent Kanao, Kogenta Nakamura, Kazuhiro Yoshikawa
2. 発表標題 Warburg effect in chemosensitivity: Targeting lactate dehydrogenase-A promotes docetaxel-induced cytotoxicity in prostate cancer cells
3. 学会等名 AACR annual meeting 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroyuki Muramatsu, Makoto Sumitomo, Shingo Morinaga, Masanobu Saito, Miho Sugie, Keishi Kajikawa, Ikuo Kobayashi, Genya Nishikawa, Yoshiharu Kato, Masahito Watanabe, Kent Kanao, Kogenta Nakamura, Kazuhiro Yoshikawa
2. 発表標題 Warburg effect in chemosensitivity: Targeting lactate dehydrogenase-A promotes docetaxel-induced cytotoxicity in prostate cancer cells
3. 学会等名 EAU annal meeting 2018
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------