

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09167

研究課題名(和文) REIC/Dkk-3遺伝子による前立腺細胞増殖制御機構に関する研究

研究課題名(英文) Study on prostatic cell proliferation mechanism by REIC/Dkk-3 gene

研究代表者

高本 篤 (Takamoto, Atsushi)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：30716816

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺肥大症の発生・進展の機序を明らかにするための研究を行った。本研究の実施により、アンドロゲンレセプターを介したシグナリングのみならず、内因性および外因性のREIC/Dkk-3が前立腺肥大症の発生・進展に少なからず関与している可能性が明らかとなった。一般に良性疾患と定められている前立腺肥大症の発生・進展の機序の中で、前立腺癌のそれとの間で共用されるシグナル伝達機構が存在する可能性があり、引き続き解析を加えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

平均寿命の延長に伴い、生活の質を低下させる加齢現象への対応が緊急の課題となっている。このうち、高齢男性に加齢現象として一般的に見られる前立腺肥大症は排尿障害を高頻度で引き起こし、さらに、残尿の増加にもなる尿路感染症や、夜間頻尿にともなう不眠症など二次的な疾患も誘発することが知られている。本研究により、前立腺肥大症の発生・進展に関する学術的知見が得られた。当該知見により、今後、前立腺肥大症に対する新しい治療法が開発される可能性がある。

研究成果の概要(英文)：A study was conducted to clarify the mechanism of the onset and progression of benign prostatic hyperplasia. The implementation of this study revealed that not only androgen receptor-mediated signaling but also endogenous and extrinsic REIC / Dkk-3 may be involved in the development and progression of benign prostatic hyperplasia. There is a possibility that there is a signal transduction mechanism shared with that of prostate cancer in the mechanism of onset and progression of benign prostatic hyperplasia, which is generally defined as a benign disease, and we are continuing to analyze it.

研究分野：泌尿器科

キーワード：前立腺肥大症 アンドロゲン 腺管形成

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

前立腺肥大症 (BPH) は高齢男性の QOL を低下させる排尿障害を高頻度に引き起こし、その発生メカニズムに男性ホルモン (アンドロゲン) が関わっていることが種々の報告で明らかになっているが、そのアンドロゲンがどのように制御されているかは不明な点が多い。我々は、正常線維芽細胞に比較して不死化ヒト線維芽細胞において発現が消失ないし著しく低下している遺伝子群を網羅的に検索し、REIC/Dkk-3 遺伝子を同定した。近年では、REIC/Dkk-3 の発現そのものが細胞増殖を根源的に抑制する機能を有し、細胞増殖の過程においてその発現低下が極めて重要な因子となりうることに着目し、強い細胞増殖作用を有する活性化 Ras タンパク質に対して REIC/Dkk-3 の発現動態がどのように影響するのかを解析しており、REIC/Dkk-3 の発現そのものが、生体内において直接的に Ras シグナリングを介した細胞増殖を抑制している可能性を研究している。その中で、ヒト前立腺癌 cDNA ライブラリーを用いた Yeast two-hybrid assay を実施し、REIC/Dkk-3 に結合するタンパク質として、SGTA を発見した。SGTA は細胞質内で未成熟な androgen receptor (AR) 複合体と結合し、AR の核内移行を抑制すると報告されている。SGTA は自身の N 末端で 2 量体を形成し、AR 複合体の一部として AR を細胞質内で安定化させ核内移行を抑制しているとされる。また申請者らは以前、SGTA とは別の REIC/Dkk-3 相互作用分子として、分子モーター Dynein 複合体の軽鎖サブユニットである Tctex-1 を同定している。

2. 研究の目的

Dickkopf family gene の一つで、Wnt signaling pathway を介して embryonic development に関与する新規不死化関連遺伝子である Reduced Expression in Immortalized Cells / Dickkopf 3 (REIC/Dkk-3) に着目した。本課題において、REIC/Dkk-3 遺伝子および当該タンパク質が、男性ホルモン (アンドロゲン) レセプターを介した BPH 構成前立腺細胞の細胞増殖制御機構にどのように関わっているか、の解明を目指した。

3. 研究の方法

一連の研究において、下記の方法・方向性にに基づき研究を実施した。

- 1) ヒト正常細胞を用いて、REIC/Dkk-3 と SGTA による AR シグナルの制御機構の解析を行った。
当該核内レセプターの核内移行に係るシグナルをルシフェラーゼアッセイにより定量した。
- 2) BPH 発生・進展メカニズム解明の観点から、REIC/Dkk-3 遺伝子の機能ドメインの同定のための予備研究を行った。
- 3) ヒト正常細胞を用いて、REIC/Dkk-3 による細胞増殖抑制作用の BPH 発生の観点からの解析を行った。
- 4) REIC/Dkk-3 遺伝子の発現動態および外因性 REIC/Dkk-3 タンパク質における腺管 morphogenesis に関する予備研究を実施した。

4. 研究成果

平均寿命の延長に伴い、生活の質を低下させる加齢現象への対応が緊急の課題となっている。このうち、高齢男性に加齢現象として一般的に見られる前立腺肥大症は排尿障害を高頻度で引き起こし、さらに、残尿の増加にともなう尿路感染症や、夜間頻尿にともなう不眠症など二次的な疾患も誘発することが知られている。

前立腺肥大は、病理組織学的には腺上皮の増殖と間質結合織の増殖からなるとされ、それらが混然となった組織構造をとることも多いとされる。本研究では、前立腺肥大症の発生に係る特に前立腺腺管細胞の増殖および腺管形成にフォーカスした研究を進めてきた。我々は以前より、前立腺肥大症の発生・進展に関する本研究を実施しており、アンドロゲン感受性を有するヒト正常前立腺上皮細胞においてREIC/Dkk-3発現を特異的siRNAで抑制すると、活性化Rasのレベルが上昇することを確認した。特に本研究では、正常細胞や前立腺癌細胞を含む各種ヒト細胞について、男性ホルモン（アンドロゲン）やステロイドホルモンのレセプターを介したシグナルの核内移行についての研究を実施した。その中で新たに、内在性のREIC/Dkk-3タンパク質がActin線維-微小管細胞骨格制御に必須のKeyタンパク質の一つを制御することが明らかとなってきた。一方で、我々は分泌型のREIC/Dkk-3タンパク質が前立腺腺管形成過程において一定の影響を与えることを明らかにした。本研究の実施により、アンドロゲンレセプターを介したシグナリングのみならず、内因性および外因性のREIC/Dkk-3が前立腺肥大症の発生・進展に少なからず関与している可能性が明らかとなった。一般に良性疾患と定められている前立腺肥大症の発生・進展の機序の中で、前立腺癌のそれとの間で共用されるシグナル伝達機構が存在する可能性があり、引き続き解析を加えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	定平 卓也 (Sadahira Takuya) (20733322)	岡山大学・大学病院・助教 (15301)	
研究分担者	渡邊 豊彦 (Watanabe Toyohiko) (30432644)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授 (15301)	
研究分担者	植木 英雄 (Ueki Hideo) (90537218)	岡山大学・医学部・技術専門職員 (15301)	

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