

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09178

研究課題名(和文) 前立腺癌細胞におけるStARを標的とした治療探索的研究

研究課題名(英文) A study of StAR as a molecular target in the prostate cancer cell

研究代表者

井手 久満 (Ide, Hisamitsu)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：00301383

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌細胞において、テストステロン合成に關与するsteroidogenic acute regulatory (StAR)蛋白質に着目した。本研究においてStAR発現を調整する転写因子として、Aryl hydrocarbon receptor (AhR)を同定した。AhRのシグナルは増殖能に変化を及ぼさなかったが、浸潤能に対し作用した。さらに、StAR蛋白質の発現は転写因子でもあるAhRを介していた。今後、StAR発現変化によるテストステロン合成能の評価や去勢抵抗性耐性獲得における生物学的役割についてその分子機構を解析したい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

テストステロン合成の律速段階を形成するStAR蛋白質は、テストステロン合成経路の出発点であり、去勢抵抗性前立腺癌細胞の増殖においても重要な役割を担っている可能性が示唆される。しかし、StAR蛋白質の発現調整と前立腺癌細胞における去勢抵抗性獲得機構の關与の報告はこれまでほとんどない。本研究の知見を介して、前立腺癌、特に去勢抵抗性前立腺癌の増殖や浸潤、悪性を抑制する新規治療戦略の立脚を目指す研究は独創的であり、臨床的意義が高い。

研究成果の概要(英文)：In the prostate cancer cells, the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein participated in testosterone composition. We identified Aryl hydrocarbon receptor (AhR) as a transcription factor in coordination with StAR expression in this study. In the examination using several prostate cancer cell lines, the signal of AhR did not give a change to increase proliferation, but acted for permeation invasion ability. Furthermore, the inhibitor of AhR affects the expression of StAR protein was found. The molecular mechanism about biological role in an evaluation of the testosterone composition ability and castration-resistant tolerance acquisition by the StAR was needed.

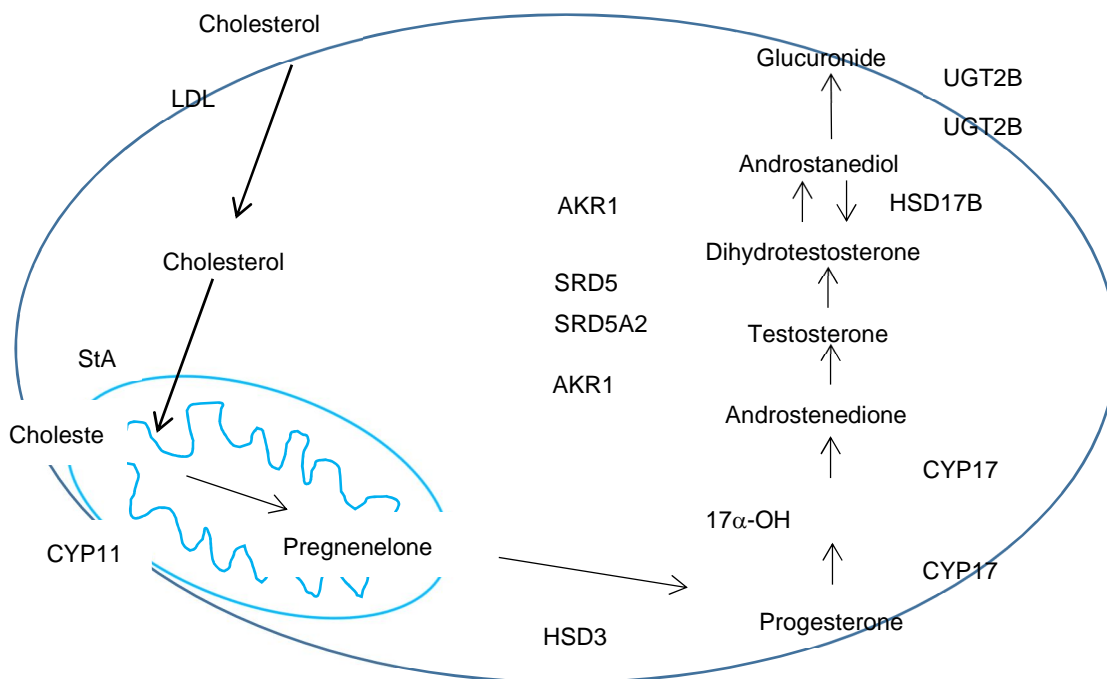
研究分野：泌尿器腫瘍

キーワード：前立腺癌

### 1. 研究開始当初の背景

同じ日本人でもアメリカ移住者では前立腺癌の罹患率が高いことから、ライフスタイルと前立腺癌には密接な関係が示唆されており、そのなかで肥満は前立腺癌の強力なリスク因子である。日本男性の肥満率は約30年間に15%から30%と倍増している。その原因として、脂質を豊富に含んだ欧米型食事と運動不足の影響が無視できない。また、高コレステロール血症が、前立腺癌のリスクや悪性化と関与していることが、多くの疫学研究から指摘されている。ステロイドホルモンはコレステロールから合成されるが、最近、前立腺癌細胞自ら脂肪酸やコレステロールを産生し、細胞増殖や薬剤耐性に関わることが注目されている。また、脂肪酸合成酵素 fatty acid synthase (FASN) は多くの癌腫で過剰発現しており、前立腺癌における治療標的としての可能性が探索されている。さらに、去勢抵抗性前立腺癌では、前立腺癌細胞自らテストステロン合成酵素を発現し、テストステロンを産生、自己増殖に用いている。最近の疫学研究からは、コレステロール改善薬、スタチンが前立腺癌のリスク、とくに進行癌のリスクを下げることで報告されており、スタチンは抗炎症作用、免疫改善作用、抗酸化作用とともに増殖抑制作用を持つことが示され、前立腺癌の予防効果が期待されている。このような背景からコレステロールからステロイドホルモンを合成するために、コレステロールをミトコンドリア内膜に輸送する蛋白質 StAR に着目した。テストステロン合成の律速段階を形成する StAR 蛋白質は、テストステロン合成経路の出発点であり、また、去勢抵抗性前立腺癌細胞の増殖においても重要な役割を担っている可能性が示唆される。しかし、StAR 蛋白質の発現調整と前立腺癌細胞における去勢抵抗性獲得機構の関与の報告はこれまでほとんどない。本研究の知見を介して、前立腺癌、特に去勢抵抗性前立腺癌の増殖や浸潤、悪性化を抑制する新規治療戦略の立脚を目指す研究は独創的であり、臨床的意義が高いと考えた。

図：テストステロンの合成経路と StAR の役割



### 2. 研究の目的

前立腺癌細胞の増殖・分化に関してアンドロゲン・アンドロゲン受容体を介したシグナル伝達が重要な役割を担っていることは論拠を問わない。去勢抵抗性を獲得した前立腺癌細胞において、癌細胞自ら様々なテストステロン合成に関わる酵素を発現し、テストステロンを産生、癌細胞自身の増殖、悪性化に関与していることが分かってきている。本研究では、前立腺癌細胞において、コレステロールをミトコンドリア内膜に輸送し、テストステロン合成の律速段階を形成する StAR 蛋白質が、前立腺癌細胞の悪性化や去勢抵抗性獲得に関与しているのかを検証し、StAR 蛋白質の発現調整機構の解明と StAR を標的とする分子機構をスクリーニングし、StAR 蛋白質を標的として前立腺癌細胞の

増殖を抑制する新規治療戦略の立脚を目指す。

### 3. 研究の方法

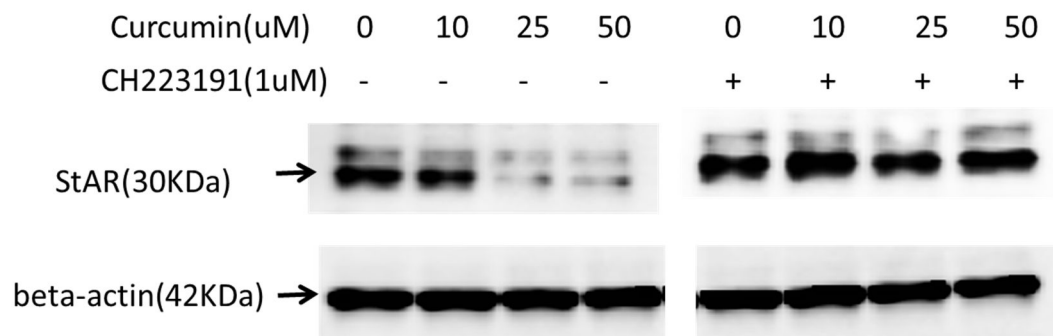
本研究では、StAR 蛋白質の発現調整機構の解明と StAR を標的とする分子化合物をスクリーニングし、StAR 蛋白質を標的として前立腺癌細胞の増殖を抑制する新規治療戦略の立脚を目指す。そのために、ヒト前立腺癌組織における StAR 発現に関して、ステージや悪性度と StAR の発現の相関があるか免疫組織化学的染色を用い検討する。ヒト StAR に対するマウスモノクローナル抗体 (Santa Cruz Biotechnology 社) を用いた本抗体はすでに Westernblotting で用いた抗体と同様であり、モノクローナル抗体のため StAR に対する特異性は極めて高い。また、StAR 蛋白質の発現抑制は転写因子である Aryl hydrocarbon receptor (AhR) を介している。AhR の転写活性は、xenobiotics-responsive element (XRE)-Luciferase plasmids を用いて、Luciferase 活性にて評価することができる。AhR のライガンドである 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) (Accustandard Inc. USA cat:D-404S) や 3-Methylcholanthrene (3MC) を用いて、AhR の転写活性と StAR 蛋白質の発現を検討した。増殖抑制効果、転移抑制効果等については、*in vitro* にて、MTS アッセイや matrigel invasion assay にて検討した。

### 4. 研究成果

免疫組織化学的検討では StAR たんぱく質は前立腺癌細胞に発現がみられた。さらに AhR のヒトおよびマウス前立腺癌組織における発現が確認できた。前立腺癌細胞株を用いた検討では、StAR 蛋白質は前立腺癌細胞 LNCaP や 22Rv-1 細胞で発現していた。StAR 蛋白質を治療標的としたスクリーニングにより、前立腺癌の浸潤に関わる転写因子 AhR が同定された。AhR のライガンドである TCDD や 3MC 前立腺癌細胞株を用いた検討では、AhR のシグナルは MTS アッセイにより、増殖能に変化を及ぼさなかった。しかし、matrigel invasion assay において、浸潤能に対し抑制的に作用した。さらに AhR の阻害物質 CH223191 を用いた検討で、StAR 蛋白質の発現調整は転写因子でもある AhR を介していることを見出した。

前立腺癌細胞の増殖・分化に関してアンドロゲン・アンドロゲン受容体を介したシグナル伝達が重要な役割を担っていることは論拠を問わない。5- $\alpha$ -reductase 阻害剤のフィナステリドを用いた大規模な前立腺癌の発癌予防研究において、フィナステリドの投与は前立腺癌の発症を減少させている。本研究では、前立腺癌細胞において、コレステロールをミトコンドリア内膜に輸送し、テストステロン合成の律速段階を形成する StAR 蛋白質の発現調整機構における転写因子 AhR の関与を研究した。今後、StAR を標的とする分子化合物をスクリーニング、治療標的としての可能性を探求する。また、ヒト前立腺癌組織における StAR 蛋白質の発現を臨床病期や病理組織学的に検討し、バイオマーカーとしての臨床的意義の検討を行い、臨床応用への可能性の検証を継続する。また、アンドロゲン・アンドロゲン受容体を介したシグナル伝達との関連性や、StAR を標的とした前立腺癌予防の可能性、さらに去勢抵抗性耐性獲得における生物学的役割についてもその分子機構を解析したい。

図：AhR シグナルによる StAR の発現調節



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 De Velasco Marco A., Lu Yan, Kura Yurie, China Toshiyuki, Inoue Yasuyuki, Nakayama Akinori, Okada Hiroshi, Horie Shigeo, Uemura Hirotsugu, Ide Hisamitsu	4. 巻 33
2. 論文標題 Chemopreventive effects of nanoparticle curcumin in a mouse model of Pten-deficient prostate cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 730 ~ 736
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13577-020-00337-7	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 -

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------