

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K16693

研究課題名(和文)高脂肪食によって炎症が起こるメカニズムの解明と前立腺癌に対する治療への応用

研究課題名(英文)Elucidation of high-fat diet-induced inflammation and application to treatment for prostate cancer

研究代表者

林 拓自(Hayashi, Takuji)

大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教員

研究者番号：50747079

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌モデルマウスにおいて、高脂肪食はマクロファージからのIL6産生を増加させ、前立腺癌の増殖を促進した。腫瘍内に抗腫瘍免疫を抑制する免疫細胞であるMDSCが肥満前立腺癌患者においてより多く浸潤していた。高脂肪食投与のモデルマウスに抗生剤を投与すると前立腺癌の増殖が抑制された。抗生剤投与によって担癌マウスの腸内細菌叢が大きく変化し、全身および局所でのIGF1発現が低下し、IGF1受容体発現とPI3KおよびMAPK経路の活性化が抑制されていた。前立腺癌細胞株はIGF1存在下で増殖が促進した。また肥満細胞でのヒスタミンシグナルが高脂肪食による前立腺癌増殖に関与していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満前立腺癌患者における免疫細胞を介した前立腺癌増殖のメカニズムが明らかとなり、局所でのIL6シグナルは前立腺癌治療のターゲットとなり得ることが示唆された。また腸内細菌叢の変化および肥満細胞でのヒスタミンシグナルが高脂肪食による前立腺癌増殖の促進に関与していることがわかり、食事・免疫細胞・前立腺癌との相互作用の解明を進めることによって、前立腺癌の発症予防や増殖抑制による新規治療法の開発に大きく寄与できると考えられた。

研究成果の概要(英文)：High-fat diet (HFD) induced local inflammation and accelerated tumor growth via IL6/pSTAT3 pathway in autochthonous genetically-engineered model mice which corresponds to somatic mutations of human prostate cancer. These phenomena were accompanied with the macrophage polarization and the increase of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in prostate cancer. In human, tumor-infiltrating MDSCs were increased in obese patients with prostate cancer. Both celecoxib, one of non-steroidal anti-inflammatory drugs, and metformin inhibited these inflammatory responses and tumor growth in the model mice. Intestinal bacteria, acting through short-chain fatty acids, regulate systemic and local prostate IGF1 in the host, which can promote proliferation of prostate cancer cells. HFD promotes prostate cancer growth through histamine signaling via mast cells. HFD-induced gut dysbiosis might be involved in the inflammatory cancer growth.

研究分野：前立腺癌と炎症反応および免疫細胞との関連

キーワード：前立腺癌 免疫細胞 炎症反応 腸内細菌叢 高脂肪食 肥満 モデルマウス

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌の発症および進展において炎症・免疫反応は重要な役割を果たしている。我々は遺伝子改変前立腺癌モデルマウスに高脂肪食を投与すると IL6 シグナルを介した炎症反応によって癌の進展が促進されることを明らかにした。肥満前立腺癌患者でも前立腺内の免疫細胞が高脂肪食投与前立腺癌モデルマウスと同様の挙動を示しており、このメカニズムがヒトでも同様であることが示唆された。また、前立腺癌モデルマウスにおいて抗炎症薬であるセレコキシブを投与することで高脂肪食による癌と免疫細胞への影響を抑制させることができた。

高脂肪食によって局所の炎症が起こる詳細な機序は不明である。大腸癌においては、高脂肪食は腸内細菌叢を変化させることで癌の発症を促進し、抗生剤投与により抑制されることが報告されている。前立腺癌において腸内細菌叢との関連を示唆する研究はほとんど報告されていない。

高脂肪食による腸内細菌叢の変化と前立腺の炎症とが関連しているのかを評価し、治療薬投与により炎症を抑制することができれば、前立腺癌に対する治療に応用できるのではないかと考えた。また治療のみならず、発症予防としても有用な薬剤を探索できることが期待される。

2. 研究の目的

免疫細胞を詳細に評価できる遺伝子改変モデルマウスを用いて、高脂肪食による腸内細菌叢の変化と前立腺の炎症とが関連しているのかを評価し、抗生剤などの治療薬投与によって癌の発症および進展を抑制できるか評価し、前立腺癌の治療および発症予防に有効であるか探索することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 腸内細菌叢に着目した高脂肪食によって前立腺に炎症が起こるメカニズムの解明

遺伝子改変前立腺癌モデルマウス(前立腺特異的 *Pten* ノックアウト)を用いる。高脂肪食投与のモデルマウスに、腸内細菌叢の変化と大腸癌の発症抑制につながると報告されている抗生剤としてアンピシリン・バンコマイシン・ネオマイシン・メトロニダゾールの4剤を飲料水に溶解させて投与する。抗生剤の投与によってモデルマウス前立腺の炎症が抑制されるか、サイトカインやケモカインなどの遺伝子発現をリアルタイム RT-PCR で評価する。また免疫細胞の変化が認められるか、フローサイトメトリーおよび免疫組織化学染色を用いて比較する。モデルマウスの糞便を含む腸管組織の RT-PCR を用いて、主要菌群の 16S リボソーム RNA 遺伝子の発現比率を比較して腸内細菌叢の変化を評価する。

(2) モデルマウスおよび前立腺癌細胞株への治療薬投与による評価および肥満前立腺癌患者の前立腺全摘標本を用いた確認

局所の炎症抑制に有効であった治療薬の投与によってモデルマウスの癌の進展が抑制されるか評価する。薬剤を前立腺癌細胞株に投与し、増殖能の変化があるか確認する。

このメカニズムに關与するタンパクの発現を、肥満前立腺癌患者の前立腺全摘標本の免疫組織化学染色によって確認する。

4 . 研究成果

前立腺癌モデルマウスにおいて、高脂肪食はマクロファージからの IL6 産生を増加させ、前立腺癌の増殖を促進した。腫瘍内に抗腫瘍免疫を抑制する免疫細胞である MDSC が肥満前立腺癌患者においてより多く浸潤していた。これらの結果は 2018 年日本泌尿器科学会総会で発表し、Clinical Cancer Research に論文として報告済みである。

免疫調整作用を有すると報告されているメトフォルミンを高脂肪食投与モデルマウスに投与すると、高脂肪食による癌の増殖が抑制され、局所での MDSC の増加が抑制された。メトフォルミンを内服している前立腺癌患者は予後がよいという疫学的データが報告されており、本研究結果からメトフォルミンの治療効果のメカニズムの一つとして、炎症反応が関連していることが示唆された。この結果は International Journal of Urology に論文として報告済みである。

高脂肪食投与のモデルマウスに抗生剤を投与すると前立腺癌の増殖が抑制された。抗生剤投与によって担癌マウスの腸内細菌叢が大きく変化し、全身および局所での IGF1 発現が低下し、IGF1 受容体発現と PI3K および MAPK 経路の活性化が抑制されていた。前立腺癌細胞株は IGF1 存在下で増殖が促進した。抗生剤投与で短鎖脂肪酸が減少し、抗生剤と高脂肪食を投与したマウスに短鎖脂肪酸を投与すると全身の IGF1 濃度が上昇し、癌の増殖が促進された。肥満前立腺癌患者では局所の IGF1 がより高発現していた。以上の結果を Cancer Research に論文として報告した。

また高脂肪食投与のモデルマウスでは肥満細胞でのヒスタミン合成に関与する遺伝子 *Hdc* の発現が上昇しており、ヒスタミン受容体阻害剤投与によって高脂肪食投与モデルマウスの癌の増殖および炎症性サイトカインや MDSC 増加が抑制された。腸内細菌叢の変化から血清 LPS が上昇することが *Hdc* 遺伝子高発現を引き起こし、前立腺癌増殖につながることを示唆された。肥満前立腺癌患者の局所ではより多くの肥満細胞の浸潤が認められた。これらのことから、肥満細胞でのヒスタミンシグナルが高脂肪食による前立腺癌増殖に関与していることが明らかとなった。以上の結果を International Journal of Cancer に論文として報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 6件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Matsushita M, Fujita K, Hatano K, Hayashi T, Kayama H, Motooka D, Hase H, Yamamoto A, Uemura T, Yamamichi G, Tomiyama E, Koh Y, Kato T, Kawashima A, Uemura M, Nojima S, Imamura R, Mubeen A, Netto GJ, Tsujikawa K, Nakamura S, Takeda K, Morii E, Nonomura N | 4. 巻 151 |
| 2. 論文標題 High fat diet promotes prostate cancer growth through histamine signaling | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Cancer | 6. 最初と最後の頁 623 ~ 636 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.34028 | 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 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Matsushita M, Fujita K, Hayashi T, Kayama H, Motooka D, Hase H, Jingushi K, Yamamichi G, Yumiba S, Tomiyama E, Koh Y, Hayashi Y, Nakano K, Wang C, Ishizuya Y, Kato T, Hatano K, Kawashima A, Ujike T, Uemura M, Imamura R, Rodriguez P M D.C., Gordetsky J B., Netto G J., Tsujikawa K, Nakamura S, Takeda K, Nonomura N | 4. 巻 81 |
| 2. 論文標題 Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote Prostate Cancer Growth via IGF1 Signaling | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Research | 6. 最初と最後の頁 4014 ~ 4026 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-20-4090 | 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 Kazutoshi Fujita, Takuji Hayashi, Makoto Matsushita, Motohide Uemura, Norio Nonomura | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Obesity, inflammation, and prostate cancer | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine | 6. 最初と最後の頁 201 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8020201 | 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 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Takuji Hayashi, Kazutoshi Fujita, Satoshi Nojima, et al. | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 High-fat diet-induced inflammation accelerates prostate cancer growth via IL6 signaling | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Cancer Research | 6. 最初と最後の頁 4309-4318 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-18-0106 | 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 Takuji Hayashi, Kazutoshi Fujita, Makoto Matsushita, Yujiro Hayashi, Motohide Uemura, Norio Nonomura | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Metformin inhibits prostate cancer growth induced by high-fat diet in Pten-deficient model mice | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Urology | 6. 最初と最後の頁 307-309 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13847 | 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 - |

| | |
|--|--------------------------------------|
| 1. 著者名 Kazutoshi Fujita, Takuji Hayashi, Makoto Matsushita, Motohide Uemura, Norio Nonomura | 4. 巻 Journal of Clinical Medicine |
| 2. 論文標題 Obesity, inflammation, and prostate cancer | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine | 6. 最初と最後の頁 201 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8020201 | 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 - |

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 林 拓自、藤田和利、野島 聡、林裕次郎、神宮司健太郎、加藤大悟、河嶋厚成、氏家 剛、永原 啓、植村元秀、森井英一、辻川和丈、野々村祝夫 |
| 2. 発表標題 前立腺癌モデルマウスにおいて、高脂肪食による局所での炎症・免疫反応はIL6シグナルを介して癌の進展を促進する |
| 3. 学会等名 第106回日本泌尿器科学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

| 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 |
|---------|---------|
|---------|---------|