

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18102

研究課題名（和文）新規ARシグナル経路制御因子JMJD1Cの前立腺癌における機能解析と臨床応用

研究課題名（英文）Functional Analysis and Clinical Application of the Novel AR Signaling Pathway Regulator JMJD1C in Prostate Cancer

研究代表者

福岡屋 航（Fukuokaya, Wataru）

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：30814975

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）：本研究は、前立腺癌治療抵抗性の機序として、JMJD1Cの役割を解明することを目的とした。結果、JMJD1Cは去勢感受性および内分泌療法抵抗性前立腺癌細胞株で一様に発現していることが確認された。JMJD1Cとbeta-catenin経路、相同組換え修復関連遺伝子、細胞増殖シグナル遺伝子との相関が見られ、これらの経路を介して前立腺癌の進行に関与している可能性が示唆された。JMJD1C発現がARやAR-V7と強い相関を示し、アンドロゲンシグナル経路を介して治療抵抗性に関与していることが分かった。HIF1Aとの相関も明らかになり、JMJD1Cは多面的に前立腺癌増殖に重要な役割を果たすことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によりJMJD1Cが去勢感受性および内分泌療法抵抗性前立腺癌細胞株で一様に発現していることが確認され、薬剤耐性に関与する分子としての重要性が示された。さらに、JMJD1Cはbeta-catenin経路やPI3K/Akt経路、HIF1A経路と関連しており、これらを介して前立腺癌の進行に寄与していることが判明した。特に、ARおよびAR-V7との強い相関が見られ、アンドロゲンシグナル経路を通じて治療抵抗性に関与していることが示唆された。これらの結果は、前立腺癌の新たな治療標的としてJMJD1Cの可能性を示し、臨床応用の基盤を提供するものである。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to elucidate the role of JMJD1C as a mechanism of treatment resistance in prostate cancer. As a result, it was confirmed that JMJD1C is uniformly expressed in both castration-sensitive and endocrine therapy-resistant prostate cancer cell lines. Correlations were observed between JMJD1C and the beta-catenin pathway, homologous recombination repair-related genes, and cell proliferation signal genes, suggesting that JMJD1C may be involved in the progression of prostate cancer through these pathways. JMJD1C expression showed a strong correlation with AR and AR-V7, indicating its involvement in treatment resistance via the androgen signaling pathway. The correlation with HIF1A was also revealed, demonstrating that JMJD1C plays a multifaceted role in the proliferation of prostate cancer.

研究分野：泌尿器腫瘍学

キーワード：前立腺癌 JMJD1C アンドロゲン受容体 Beta-catenin

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

前立腺癌はアンドロゲン受容体 (AR; androgen receptor) シグナル経路に依存して増殖し、アンドロゲン遮断療法 (ADT; androgen deprivation therapy) が標準治療として確立されているが、多くの患者が治療中に ADT 抵抗性を獲得する。去勢抵抗性環境では、CYP17A1 阻害剤や AR 阻害剤などの新規アンドロゲン経路遮断薬が開発されているが、これらの効果も一時的であり、薬剤耐性に関与するメカニズムがあるとされる。このメカニズムの一つとして AR シグナル経路を中継して前立腺癌細胞増殖を促進する何らかのメカニズムが薬剤耐性に関与する可能性が提唱されており、AR シグナルに関係する新規分子の同定とその働きの解明が重要視されていた。我々は先行解析の結果、The Cancer Genome Atlas データの解析により、Jumonji domain-containing 1C (JMJD1C) が転移性前立腺癌組織で遺伝子増幅と発現上昇を示すことを確認した。JMJD1C はヒストン H3K9 および非ヒストンタンパク質を標的とする脱メチル化酵素であり、精子幹細胞の維持に重要とされるが、前立腺癌における機能解析や分子生物学的検討は少ない。更に前立腺癌において AR シグナルとの関係を明らかにした報告はこれまでみられなかった。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、前立腺癌細胞株および前立腺癌動物モデルを用いて、JMJD1C と AR シグナル経路のクロストークを解明し、前立腺癌細胞増殖および治療抵抗性獲得における新規制御因子としての JMJD1C の役割を明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

本研究では、前立腺癌細胞における JMJD1C の役割と AR シグナル経路との相互作用を解析し、動物モデルを用いて JMJD1C と薬物治療抵抗性の関係を調査する。

(1) まず、複数の前立腺癌細胞株を用いて JMJD1C 発現と AR シグナル経路因子の関係を検討し、JMJD1C 発現抑制が AR シグナル経路および細胞増殖に与える影響を評価する。

(2) 去勢抵抗性と JMJD1C 変容の関係をヒト前立腺癌マウス皮下移植モデルで検証し、JMJD1C 阻害剤の効果を評価する。具体的には、去勢感受性および去勢抵抗性前立腺癌細胞株で JMJD1C と AR シグナル経路因子の発現を比較し、JMJD1C の発現抑制が細胞増殖や AR シグナル経路に与える影響を解析する。

(3) また、AR 阻害剤の効果と JMJD1C 発現の関係を検討し、動物モデルを用いて JMJD1C が ARAT 抵抗性に及ぼす影響を評価する。

(4) 最後に、JMJD1C 阻害剤と ARAT の併用療法の有効性を確認する。

### 4. 研究成果

(1) はじめに、去勢感受性および内分泌療法抵抗性の前立腺癌細胞株を用いた実験で、JMJD1C は去勢感受性前立腺癌細胞株 (JDCaP) において一様に発現していることが確認された。また、内分泌療法抵抗性前立腺癌細胞株 (JDCaP-CR) においても同様に一様な発現を示すことが明らかとなった。このことから、JMJD1C は内分泌療法の治療経過に関わらず保存された分子であることが示された。

(2) 次に、JMJD1C と他の細胞内シグナル経路分子の発現の相関を検討し、メッセンジャーRNA 発現の定量を行った。その結果、JMJD1C 発現は beta-catenin 経路分子 (CTNNB1、APC) および相同組換え修復関連遺伝子 (BRCA1、BRCA2、ATM) と統計学的有意な正の相関を示すことが判明した。さらに、細胞増殖シグナル遺伝子である PIK3CA の発現亢進とも関係していることが分かった。これらの結果から、JMJD1C が beta-catenin 経路および PI3K/Akt 経路を介して前立腺癌の進行に関与している可能性が示唆された。

(3) また、JMJD1C 発現と前立腺癌神経内分泌分化に特徴的な遺伝子 (BSN、CRMP1、GPRIN1、INA、MAST1、MYT1、RAB3C、SNAP25、UNC13A) の発現を評価したが、統計学的有意な関係は認められなかった。しかし、先行研究の結果から、JMJD1C 発現と AR および AR-V7 の発現に相関関係があることが確認されており、JMJD1C はアンドロゲンシグナル経路を介して前立腺癌の治療抵抗性と関係している可能性が示唆された。

(4) 最後に、JMJD1C 遺伝子の前立腺癌の進行における役割を、アンドロゲン受容体 (AR) 経路および前立腺癌の内分泌療法に伴う神経内分泌分化との関連も含めて検討した。結果として、JMJD1C 発現と前立腺癌神経内分泌分化に特徴的な遺伝子の発現との関連は統計学的に有意では

なかったが、AR や AR-V7 の発現と明らかな正の相関を示す結果が得られた。さらに、JMJD1C と HIF1A との正の相関も明らかとなり、HIF1A の活性化が JMJD1C 発現と関連し、解糖系の亢進を介して前立腺癌細胞の増殖に関係する可能性が示唆された。これらの結果から、JMJD1C はアンドロゲン受容体経路を介して前立腺癌の進行に関与していることが示された。

(5) 結果として、JMJD1C は前立腺癌細胞増殖の主要なドライバーである AR シグナル経路や、その他の細胞増殖シグナル経路である beta-catenin 経路、HIF1A 経路に多面的に作用して前立腺癌細胞の増殖に関係していることが本研究により明らかにされた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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 Wataru Fukuokaya, Keiichiro Mori, Takafumi Yanagisawa, Kohei Akazawa, Tatsuya Shimomura, Takahiro Kimura
2. 発表標題 Effectiveness of abiraterone acetate in patients with metastatic prostate cancer receiving proton pump inhibitor
3. 学会等名 110th Annual Meeting of the The Japanese Urological Association
4. 発表年 2023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
---------	---------