

令和 6 年 4 月 12 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09347

研究課題名（和文）去勢抵抗性前立腺癌におけるアンドロゲン合成活性化機序の解明

研究課題名（英文）Mechanism of Androgen Synthesis Activation in Castration-Resistant Prostate Cancer

研究代表者

塩田 真己（Shiota, Masaki）

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：20635445

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）：前立腺癌C4-2細胞において、抗アンドロゲン剤やアンドロゲン受容体の発現抑制によりアンドロゲン合成酵素であるHSD3B1が誘導されることが分かった。さらに、ダロルタミド耐性細胞ではHSD3B1の発現上昇を認め、HSD3B1の抑制にてダロルタミドへの感受性が增强されたため、HSD3B1がダロルタミド耐性に関与していることが示唆された。また、HSD3B1の発現調整因子について検討したところ、NR5A2（LRH-1）がHSD3B1の発現を調節しており、NR5A2の阻害により、HSD3B1の発現が抑制され、ダロルタミドへの感受性が增强されることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から、癌におけるアンドロゲン合成におけるNR5A2（LRH-1）が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。また、NR5A2/HSD3B1経路は前立腺癌の有望な治療標的であることが示された。今後、本経路を標的とした治療法の開発により、新たな前立腺癌の治療につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：In prostate cancer C4-2 cells, HSD3B1, an androgen synthase, was found to be induced by antiandrogenic agents and suppression of androgen receptor expression. Furthermore, HSD3B1 expression was upregulated in darolutamide-resistant cells, suggesting that HSD3B1 is involved in darolutamide resistance, since suppression of HSD3B1 enhanced sensitivity to darolutamide. In addition, the expression regulator of HSD3B1, NR5A2 (LRH-1), regulates HSD3B1 expression, and inhibition of NR5A2 suppresses HSD3B1 expression and enhances susceptibility to darolutamide.

研究分野：泌尿器腫瘍

キーワード：アンドロゲン合成 去勢抵抗性前立腺癌

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在まで、アンドロゲン合成酵素を標的とした前立腺癌治療開発が行われてきた。これまでに、副腎や精巣でのアンドロゲン合成に重要な CYP17A を阻害するアピラテロンが前立腺癌において有効性を示し保険承認されている。しかしながら、前立腺癌細胞における副腎アンドロゲンからのテストステロン合成を標的とした治療薬の開発は難航している。その理由として、17 $\alpha$ -HSD や 3 $\beta$ -HSD には複数の遺伝子が存在するため、ひとつの酵素を標的にしても、別のアイソフォームによる補完が行われるため、前立腺癌の治療標的としての有効性が限られる可能性が高い。

### 2. 研究の目的

本研究では、(1)前立腺癌治療に対する抵抗性獲得におけるアンドロゲン合成酵素群の役割の解明、ならびに(2)前立腺癌におけるアンドロゲン合成酵素群の発現制御機構を明らかにし、その発現制御機構を標的とすることで前立腺癌に対して有効な新規治療法の開発を目指し研究を行う。

### 3. 研究の方法

去勢抵抗性前立腺癌細胞である C4-2 細胞と抗アンドロゲン剤であるダロルタミド耐性細胞 C4-2/ODM を用いた。抗アンドロゲン剤としてダロルタミドを、また NR5A2 阻害剤として ML180 を用いた。各種遺伝子発現は、Q-PCR 法およびウエスタンブロット法を用いて検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) ダロルタミド耐性におけるアンドロゲン合成酵素群の役割

ダロルタミド耐性 C4-2/ODM 細胞では、HSD3B1 の発現上昇を認め、C4-2 細胞においてダロルタミドにより HSD3B1 の遺伝子発現が誘導されることが分かった (図 1)。そこで、siRNA を用いて HSD3B1 の発現を抑制したところ、C4-2 細胞と C4-2/ODM 細胞のダロルタミドへの感受性が増強された (図 1)。

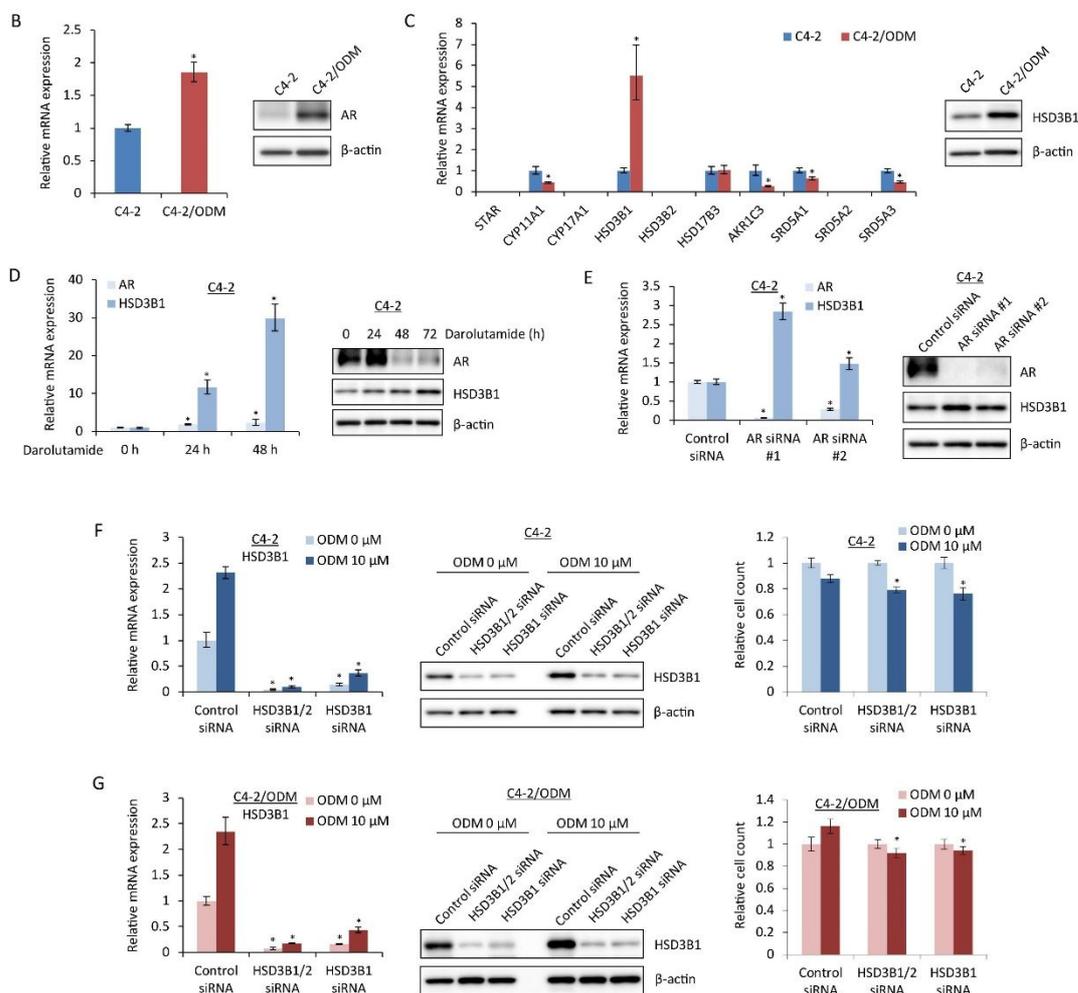


図 1. ダロルタミド耐性における HSD3B1 の役割 (文献 1)

(2) 前立腺癌におけるアンドロゲン合成酵素群の発現制御機構

HSD3B1 の発現調整因子について検討したところ、C4-2/ODM 細胞で NR5A2 (LRH-1) の発現亢進を認め、エンザルタミドやダロルタミド、AR のノックダウンにより HSD3B1 の遺伝子発現が誘導されることが分かった (図 2)。そこで、NR5A2 のノックダウンおよび NR5A2 阻害剤である ML180 処理による影響を検討したところ、HSD3B1 の発現が抑制され、ダロルタミドへの感受性が増強された (図 2)。

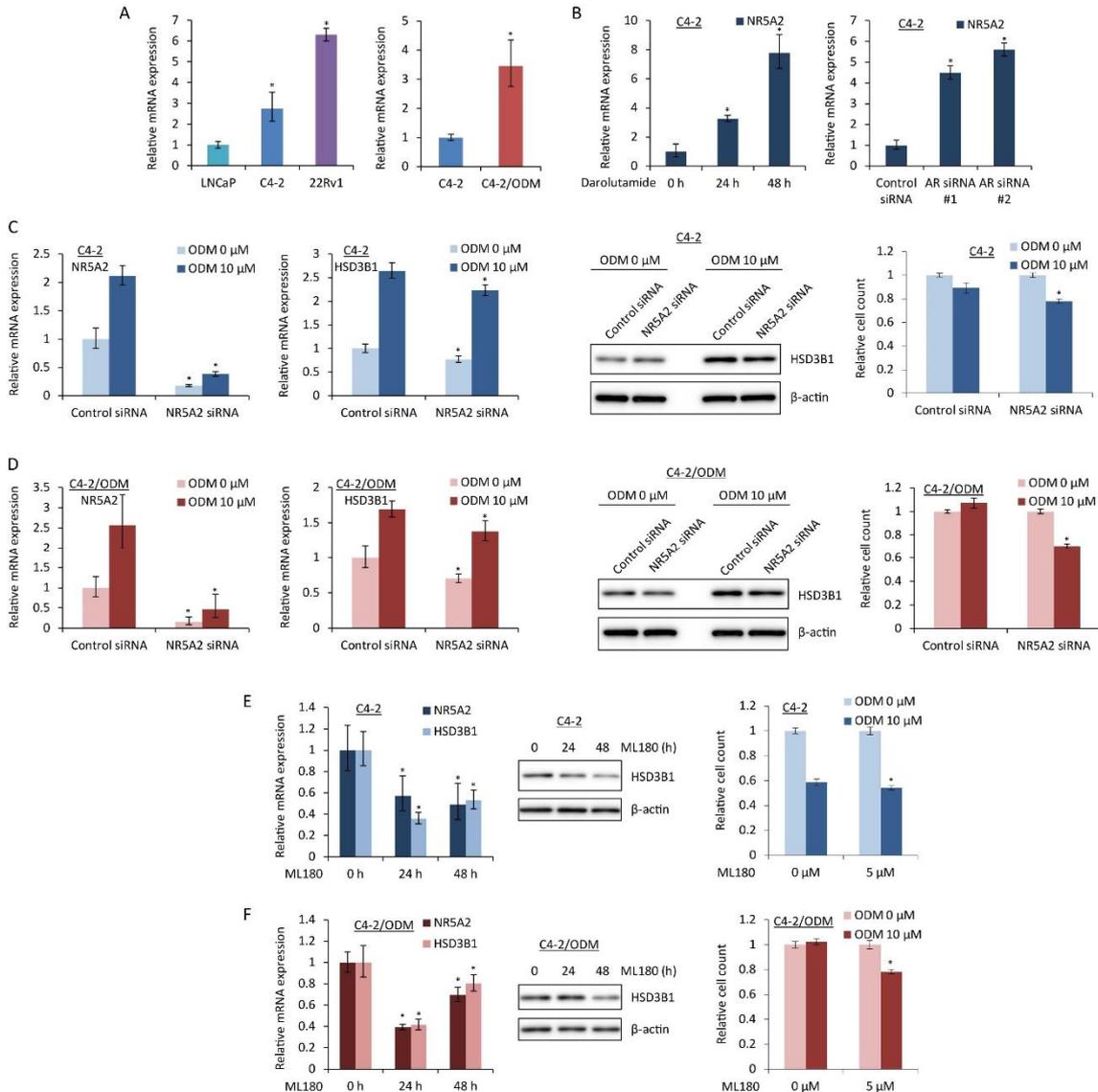


図 2. ダロルタミド耐性における NR5A2 の役割 (文献 1)

< 引用文献 >

Shiota M, Ushijima M, Tsukahara S, Nagakawa S, Blas L, Takamatsu D, Kobayashi S, Matsumoto T, Inokuchi J, Eto M. NR5A2/HSD3B1 pathway promotes cellular resistance to second-generation antiandrogen darolutamide. *Drug Resist Updat.* 2023;70:100990.

## 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 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Shiota Masaki, Akamatsu Shusuke, Sekine Yuya, Kimura Hiroko, Narita Shintaro, Fujimoto Naohiro, Terada Naoki, Blas Leandro, Habuchi Tomonori, Kamoto Toshiyuki, Momozawa Yukihide, Eto Masatoshi	4. 巻 114
2. 論文標題 Genetic variations predicting progression with docetaxel and novel androgen receptor pathway inhibitors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1625 ~ 1634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15718	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 Shiota Masaki, Inoue Ryo, Tashiro Kojiro, Kobayashi Keita, Horiyama Shizuyo, Kanji Hiromi, Eto Masatoshi, Egawa Shin, Haginaka Jun, Matsuyama Hideyasu	4. 巻 63
2. 論文標題 A Phase II Trial of Abiraterone With Dutasteride for Second Generation Antiandrogen and Chemotherapy Na?ve Patients With Castration Resistant Prostate Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 445 ~ 454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcph.2191	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 Shiota Masaki, Akamatsu Shusuke, Tsukahara Shigehiro, Nagakawa Shohei, Matsumoto Takashi, Eto Masatoshi	4. 巻 29
2. 論文標題 Androgen receptor mutations for precision medicine in prostate cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine-Related Cancer	6. 最初と最後の頁 R143 ~ R155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/ERC-22-0140	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 -

1. 著者名 Shiota Masaki, Endo Satoshi, Blas Leandro, Fujimoto Naohiro, Eto Masatoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Steroidogenesis in castration-resistant prostate cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.urolonc.2022.10.018	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 -

1. 著者名 Shiota Masaki, Fujimoto Naohiro, Sekino Yohei, Tsukahara Shigehiro, Nagakawa Shohei, Takamatsu Dai, Abe Tatsuro, Kinoshita Fumio, Ueda Shohei, Ushijima Miho, Matsumoto Takashi, Kashiwagi Eiji, Inokuchi Junichi, Uchiyumi Takeshi, Oda Yoshinao, Eto Masatoshi	4. 巻 54
2. 論文標題 Clinical impact of HSD3B1 polymorphism by metastatic volume and somatic HSD3B1 alterations in advanced prostate cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Andrologia	6. 最初と最後の頁 e14307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/and.14307	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 -

1. 著者名 Ushijima Miho, Shiota Masaki, Matsumoto Takashi, Kashiwagi Eiji, Inokuchi Junichi, Eto Masatoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 An oral first in class small molecule RSK inhibitor suppresses AR variants and tumor growth in prostate cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15280	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6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Shiota M, Fujimoto N, Sekino Y, Tsukahara S, Nagakawa S, Takamatsu D, Abe T, Kinoshita F, Ueda S, Matsumoto T, Kashiwagi E, Takeuchi A, Inokuchi J, Uchiyumi T, Oda Y, Eto M
2. 発表標題 HSD3B1 polymorphism and genomic HSD3B1 aberrations in prostate cancer
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shiota M, Ushijima M, Matsumoto T, Kashiwagi E, Inokuchi J, Eto M
2. 発表標題 An oral first-in-class small molecule RSK inhibitor suppresses AR variants and tumor growth in prostate cancer
3. 学会等名 AUA 2022 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shiota M
2. 発表標題 Expanding role of genetic and genomic analysis in metastatic prostate cancer
3. 学会等名 第109回日本泌尿器科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋佳子、成田伸太郎、塩田真己、三浦昌朋、江藤正俊、羽瀨友則
2. 発表標題 転移性・去勢抵抗性前立腺癌におけるアピラテロンおよびD4A血中濃度と臨床因子の関連検討
3. 学会等名 第36回前立腺シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 工藤優大、谷生真、部村鈴、阿部尚仁、武田充未、山口英士、大山雅義、伊藤彰近、塩田真己、藤本直浩、五十里彰、遠藤智史
2. 発表標題 前立腺がん細胞における新規ポリフェノールのアンドロゲンシグナル抑制効果
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 遠藤智史、工藤優大、谷生真敏、部村鈴、阿部尚仁、武田充未、山口英士、大山雅義、伊藤彰近、塩田真己、藤本直浩、五十里彰
2. 発表標題 コウボウムギ花部ポリフェノールによる前立腺癌細胞増殖抑制機序の解明
3. 学会等名 第31回泌尿器科分子細胞研究会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 転移性前立腺癌対象の治療における薬物療法の治療効果を予測するための方法、キット、アレイ及びバイオマーカー	発明者 塩田真己、江藤正俊	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-147168	出願年 2023年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------