

令和 6 年 5 月 17 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16738

研究課題名（和文）HOXC8を標的とした去勢抵抗性前立腺癌の新規治療法の確立

研究課題名（英文）Establishment of HOXC8 targeted treatment for castration-resistant prostate cancer

研究代表者

黒住 顕（Kurozumi, Akira）

千葉大学・大学院医学研究院・特任助教

研究者番号：10710543

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：申請者は、去勢抵抗性前立腺癌細胞で著明に発現が上昇するmicroRNAを同定した。また、このmicroRNAの前駆体RNAの転写開始地点を同定し、そこから複数のnon-coding RNAが転写されていることを発見した。これらのRNAが、前立腺癌のホルモン抵抗性を予測する新規バイオマーカーとなる可能性があることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

治療抵抗性前立腺癌は予後が悪く、早期にホルモン抵抗性を予測することは、ホルモン療法以外の抗がん化学療法などの早期導入の判断につながり、生命予後の向上に寄与すると考える。申請者は、治療抵抗性前立腺癌で著明に発現が上昇するRNAを発見した。このRNAが、ホルモン抵抗性を予測する新規バイオマーカーとなる可能性があることを期待する。

研究成果の概要（英文）：Applicant identified multiple RNAs which were elevated in castration resistant prostate cancer. These RNAs have potential to be novel biomarkers of hormone resistant prostate cancer.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：前立腺癌 microRNA

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

最新の統計では、前立腺癌は、欧米において男性の罹患率 1 位の癌であり、我が国においても、食生活の欧米化や高齢化、スクリーニング検査 (PSA: prostate specific antigen) の普及の影響を受け、前立腺癌患者が急速に増加しており、将来的には男性の癌の中で、罹患率が 1 位になると予想されている。また、罹患者数の増加に伴い、死亡者数も増加の一途をたどっており、毎年 1 万人以上が前立腺癌で死亡している。前立腺癌は、男性ホルモン依存性に増殖するため、進行癌であっても初回のホルモン遮断療法に反応し、その病状は軽快する。しかし、その多くはいずれホルモン療法に抵抗性を示すようになり、5 年後には約半数が癌死に至る。外科的あるいは内科的去勢術と抗アンドロゲン薬による初回ホルモン療法に抵抗性となったものを去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) と定義し、世界中でその解析や新規薬剤の開発が進んでいる。最近では、アンドロゲン受容体を標的としたエンザルタミドやアパルタミド、CYP17 阻害薬であるアピラテロン、新規抗癌剤のカバジタキセルなどが臨床で使用できるようになり、それらの有効性が示されている。これらの新規治療により CRPC 患者の生存期間には有意に延長しているが、有効例であってもいずれ治療に対する抵抗性を獲得し死に至る。CRPC においては、高頻度に遠隔転移 (リンパ節や骨) が起こり、患者の QOL を著しく低下させる。それゆえに、CRPC を早期に診断し、遠隔転移を制御する新たな治療戦略を見出すことが期待されている。そのため、前立腺癌の去勢抵抗性獲得機構の理解や、CRPC の浸潤および遠隔転移に関わる分子機構の解明は、CRPC の早期診断マーカーの開発および新規治療戦略を考えるうえで、非常に重要な課題であると考えられる。

2. 研究の目的

申請者は、前立腺癌の去勢抵抗性獲得のメカニズムを明らかにすることを目標とし、まずホルモン感受性前立腺癌 (HSPC) 細胞株およびそれらの細胞に由来する CRPC 細胞株を用いることにした。具体的には、LNCaP 細胞、LNCaP-abl 細胞 (LNCaP 細胞を去勢環境にて培養することで無限増殖能を獲得)、VCaP 細胞、VCaP-CR 細胞 (VCaP 細胞をマウスに移植し、マウスを去勢後、増殖を続ける腫瘍細胞を去勢環境で継続培養することで樹立) の 4 種類を準備した。これらの細胞から抽出した RNA を用いて、RNA シーケンス解析を行い、LNCaP および VCaP と比較し、LNCaP-abl および VCaP-CR において発現変動する遺伝子を探索した。その結果、CRPC 細胞において複数の HOXC 遺伝子群の発現上昇がみられ、特に HOXC8 遺伝子に関しては、HSPC 細胞では発現がほとんどみられないのにも関わらず、CRPC 細胞で著しい発現上昇が認められた。また、申請者は、前立腺癌臨床検体を用いて、HOXC8 遺伝子の発現量を qRT-PCR 法で測定した。その結果、HOXC8 遺伝子は、正常前立腺組織 (Normal) および HSPC 組織ではほとんど発現がみられなかったが、CRPC 組織において有意に発現上昇がみられた。本研究の目的は、HOXC8 遺伝子の、CRPC における早期診断マーカーおよび新規治療標的としての可能性を追求することである。

3. 研究の方法

申請者は、前立腺癌の去勢抵抗性獲得のメカニズムを明らかにすることを目標とし、まずホルモン感受性前立腺癌 (HSPC) 細胞株およびそれらの細胞に由来する CRPC 細胞株を用いることにした。具体的には、LNCaP 細胞、LNCaP-abl 細胞 (LNCaP 細胞を去勢環境にて培養

することで無限増殖能を獲得)、VCaP 細胞、VCaP-CR 細胞(VCaP 細胞をマウスに移植し、マウスを去勢後、増殖を続ける腫瘍細胞を去勢環境で継続培養することで樹立)の 4 種類を準備した。これらの細胞から抽出した RNA を用いて、miRNA シーケンス解析を行い、LNCaP および VCaP と比較し、LNCaP-abl および VCaP-CR において発現変動する miRNA を探索した。

4. 研究成果

HSPC 細胞では発現がほとんどみられない miR-196-5p が、CRPC 細胞で著しい発現上昇を認めた。次に申請者は、前立腺組織を用いて、miR-196a-5p の発現を調べたところ、正常前立腺および前立腺全摘標本(HSPC と判断される)では miR-196a-5p の発現はほぼ認められなかったが、剖検検体のうち 1 件において著しい発現上昇を認めていた。これらの実験結果から、miR-196a-5p は著しい去勢環境において前立腺癌が生存する際に異常発現するのではないかという仮説が立った。申請者は、その後の研究で、miR-196a-5p の異常発現は、その前駆体である pri-miR-196a-2 の転写量が増えているためだということを実タイム RT-PCR 法で明らかにし、また、5'-RACE 法を用いて、その転写開始点の同定、3'-RACE 法を用いて、pri-miR-196a-2 だけでなく、HOXC のバリエーション(おそらくノンコーディング RNA と思われる)が転写されていることを突き止めた。

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

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