

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24890160

研究課題名(和文)アンドロゲン受容体シグナルと酸化ストレスのクロストーク

研究課題名(英文) Crosstalk between androgen receptor signaling and oxidative stress

研究代表者

塩田 真己 (Shiota, Masaki)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20635445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ホルモン療法による酸化ストレスとアンドロゲン受容体シグナル経路の相互関係の解明とその治療応用を目指した。研究の結果、ホルモン療法により惹起される酸化ストレスにより、複数の細胞内シグナル伝達経路を介してアンドロゲン受容体の過剰発現が誘導されることが分かった。逆に抗酸化剤や細胞内シグナル伝達経路の阻害剤を用いたところ、アンドロゲン受容体の発現と前立腺癌細胞の増殖抑制が認められた。さらに、ホルモン療法にこれら阻害剤を併用することで、治療効果が増強されることも明らかとなった。以上より、抗酸化剤や細胞内シグナル伝達経路を標的とした治療による前立腺癌治療の可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to figure out the interaction between androgen receptor signaling and oxidative stress, and to apply it to clinics. As a result, hormone therapy-induced oxidative stress caused activations of several intracellular signal-transduction pathways. Inversely, antioxidants as well as inhibitors to signal-transduction pathway suppressed androgen receptor expression and prostate cancer growth. As well, anticancer effect of hormone therapy was augmented by these inhibitors. Taken together, antioxidants and these inhibitors seem to be a promising therapeutic to prostate cancer.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：前立腺癌 アンドロゲン受容体 酸化ストレス

1. 研究開始当初の背景

進行前立腺癌に対して、アンドロゲン受容体 (androgen receptor, AR) シグナル経路を抑制する内分泌療法が広く行われている。しかしながら、内分泌療法に対して抵抗性となる去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) が、临床上、重大な問題として存在する。近年、その CRPC に対して AR シグナル経路を標的としたいくつかの有望な新規内分泌療法が登場してきているが、その効果は必ずしも十分でない。そのため、CRPC の病態のさらなる解明とそれに基づいた有効性の高い治療法の開発が必要とされている。

2. 研究の目的

CRPC 克服のため、CRPC に有効な新戦略が必要であり、CRPC の克服を目指して研究を行ってきた。その過程で、内分泌療法によって生じる酸化ストレスが AR シグナル経路の活性化を通して去勢抵抗性を促進することを見出した。そこで、本研究では、新規治療薬を含めた内分泌療法による酸化ストレスと AR シグナル経路のクロストークの解明と酸化ストレスを標的とした新規前立腺癌治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

AR シグナル経路の抑制によって、酸化ストレスを生じるメカニズム、および酸化ストレスが AR シグナル経路を活性化するメカニズムについて、前立腺癌細胞を用いた *in vitro* 実験系およびマウスを用いた *in vivo* 実験系により研究を行う。さらに、必要に応じて、前立腺癌患者から内分泌療法開始前後に採取した臨床検体 (組織、血液など) を用いて内分泌療法における酸化ストレスの意義についての解析も行う。

また、前立腺癌細胞をもちいた *in vitro* 実験系およびマウスを用いた *in vivo* 実験系により、酸化ストレスおよび酸化ストレスにより修飾を受けるシグナル経路を標的とした前立腺癌の新規治療法の開発を行う。

4. 研究成果

本研究の結果、抗酸化作用を有するある化合物は、前立腺癌細胞の増殖を著明に抑制し、細胞毒性を示すことが明らかとなった。同時に、同様の薬剤濃度では、正常前立腺細胞に対してはほとんど毒性を示さず、前立腺癌治療薬としての可能性があると考えられた (未発表データ)。

また、ホルモン療法により、酸化ストレス

によって活性化されることが知られている Protein kinase C (PKC) のリン酸化の亢進とその下流で Twist1 転写因子の発現亢進が関与していることが明らかとなった。また、同時に、ERK と Ribosomal S6 kinase (RSK) のリン酸化に伴った YB-1 転写因子の活性化も AR の過剰発現に関与しており、これらのシグナル経路がホルモン療法による AR 過剰発現を介した去勢抵抗性の獲得を促進していると考えられた。逆に、これらのシグナル伝達経路を遮断する阻害剤を用いたところ、AR の発現が低下し、前立腺癌細胞増殖が抑制されることが分かった。さらに、ホルモン療法にこれら阻害剤を併用することで、治療効果が増強されることも明らかとなった。以上より、抗酸化剤やこれらシグナル伝達経路阻害剤による前立腺癌治療が有効である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 9 件)

Shiota M, Yokomizo A, Naito S、Pro-survival and anti-apoptotic properties of androgen receptor signaling by oxidative stress promote treatment resistance in prostate cancer、*Endocrine-Related Cancer*、査読有、19 巻、2012、R243-R253

DOI: 10.1530/ERC-12-0232

塩田真己、横溝晃、内藤誠二、去勢抵抗性前立腺癌の成因と新規治療の展望、*福岡医学雑誌*、査読有、103 巻、2012、91-97
<http://hdl.handle.net/2324/22100>

Shiota M, Yokomizo A, Fujimoto N, Kuruma H, Naito S、Castration-resistant prostate cancer: novel therapeutics pre- or post-taxane administration、*Current Cancer Drug Targets*、査読有、13 巻、2013、444-459

DOI: 10.2174/15680096113139990078

Shiota M, Kashiwagi E, Yokomizo A, Takeuchi A, Dejima T, Song Y, Tatsugami K, Inokuchi J, Uchiyama T, Naito S、Interaction between docetaxel resistance and castration resistance in prostate cancer: implications of Twist1, YB-1, and androgen receptor、*The Prostate*、査読有、73 巻、2013、1336-1344

DOI: 10.1002/pros.22681

Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A, Imada K, Kashiwagi E, Song Y, Inokuchi J, Tatsugami K, Uchiyama T, Naito S、Inhibition of protein kinase C/Twist1

signaling augments anticancer effects of androgen deprivation and enzalutamide in prostate cancer、Clinical Cancer Research、査読有、20 卷、2014、951-961

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1809

Itsumi M, Shiota M, Yokomizo A, Kashiwagi E, Takeuchi A, Tatsugami K, Inokuchi J, Song Y, Uchiyumi T, Naito S、Human heterochromatin protein 1 isoforms regulate androgen receptor signaling in prostate cancer、Journal of Molecular Endocrinology、査読有、50 卷、2013、401-409

DOI: 10.1530/JME-13-0024

Imada K, Shiota M, Kohashi K, Kuroiwa K, Song Y, Sugimoto M, Naito S, Oda Y、Mutual regulation between Raf/MEK/ERK signaling and Y-box-binding protein-1 promotes prostate cancer progression. Clinical Cancer Research、査読有、19 卷、2013、4638-4650

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3705

塩田真己、横溝晃、宋裕賢、武内在雄、黒岩顕太郎、内藤誠二、酸化ストレスによる前立腺癌の進展機序の解明と治療応用、西日本泌尿器科、査読有、75 卷、2013、4638-4650

塩田真己、横溝晃、宋裕賢、武内在雄、柏木英志、内藤誠二、前立腺癌治療抵抗性獲得機序の解明とその克服法の研究、泌尿器外科、査読無、26 卷、2013、1195-1197

〔学会発表〕(計 6 件)

塩田真己、横溝晃、宋裕賢、武内在雄、黒岩顕太郎、内藤誠二、酸化ストレスによる前立腺癌の進展機序の解明と治療応用、第 64 回日本泌尿器科学会西日本総会、2012 年 11 月 09 日、徳島

塩田真己、横溝晃、宋裕賢、武内在雄、柏木英志、内藤誠二、前立腺癌治療抵抗性獲得機序の解明とその克服法の研究、第 28 回前立腺シンポジウム、2012 年 12 月 08 日、東京

塩田真己、横溝晃、柏木英志、武内在雄、藤本直浩、内海健、内藤誠二、前立腺癌細胞での peroxiredoxin2 によるアンドロゲン受容体の活性制御、第 22 回泌尿器科分子細胞研究会、2013 年 03 月 09 日、高知

塩田真己、武内在雄、横溝晃、柏木英志、立神勝則、黒岩顕太郎、内藤誠二、アンドロゲン受容体シグナルによる膀胱癌細胞増殖とドキシソルピシン感受性、第 101 回日本泌尿器科学会総会、2013 年 03 月 25 日、札幌

Shiota M, Takeuchi A, Song YH, Yokomizo

A, Kashiwagi E, Uchiyumi T, Kuroiwa K, Tatsugami K, Fujimoto N, Oda Y, Naito S、Y-box binding protein-1 promotes castration-resistant prostate cancer growth via androgen receptor expression、AUA 2013 Annual Meeting、2013 年 05 月 05 日、San Diego (USA)

塩田真己、横溝晃、武内在雄、柏木英志、猪口淳一、立神勝則、宋裕賢、内藤誠二、PMA による前立腺癌細胞におけるアンドロゲン受容体の発現抑制およびアポトーシス誘導、第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 05 日、横浜

〔図書〕(計 1 件)

Shiota M, Yokomizo A, Naito S、Academic Press、Oxidative stress and dietary antioxidants、2014 年、15-22

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

塩田 真己 (SHIOTA MASAKI)

九州大学・医学研究科・助教

研究者番号：20635445

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：