

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462469

研究課題名(和文) 去勢抵抗性前立腺癌におけるFOXA1の機能解析と予後予測ノモグラムの構築

研究課題名(英文) Functional analysis of FOXA1 in castration resistant prostate cancer and development of nomogram

研究代表者

坂本 信一 (Sakamoto, Shinichi)

千葉大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：70422235

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌ホルモン療法患者の生検検体を用いてFOXA1の染色を行い、FOXA1の発現が高い患者において去勢抵抗性獲得までの期間が有意に短いことから、去勢抵抗性獲得までの予測因子としての有用性を証明した。去勢抵抗性細胞株で発現上昇するLAT1を解析し、抗アンドロゲン療法の過程で上昇することから、新規去勢抵抗性メカニズムとして報告した(J Urol 2016)。前立腺癌ホルモン療法患者血清におけるテストステロン値を解析し、日本人前立腺癌患者において、テストステロンを20ng/dLが去勢レベルとして重要であることを報告した(J Urol 2015)。

研究成果の概要(英文)：Through the immunohistochemical analysis, we have reported over expression of FOXA1 cause short time before acquire castration resistance. We have identified overexpression of aminoacid transporter; LAT1 in castration resistant prostate cancer and reported anti-androgen therapy increase LAT1 expression, thus reported significance of LAT1 in novel castration resistant mechanism(J Urol 2016). Through the analysis of prostate cancer patients received hormonal therapy, we have identified testosterone 20ng/dL was the significant prognostic factor. Thus proposed testosterone 20ng/dL should be the ideal castration level in prostate cancer patients during hormonal therapy(J Urol 2015).

研究分野：前立腺癌

キーワード：Castration Resistance Prostate Cancer Androgen Receptor Testosterone

様式 C-19、F-19、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)の機序として、アンドロゲン受容体(AR)の重要性が近年再認識されつつある。しかし、これまでCRPCに対する治療法は依然確立されていない。また、CRPCを予測、あるいは、診断するような手段も存在しない。今回、PSA以外の有用な新規前立腺癌のマーカー検索を提案する。その中で、ARの活性化を担う血清テストステロン値についても、去勢域は依然40年前の値(50ng/dl)を国際的に使用しているが、日本人において適切な去勢域についてのエビデンスもほとんど存在しない。

2. 研究の目的

今回我々は、ARを制御する遺伝子、ARに制御される遺伝子を通して、それらの組織中の発現、血清中の発現を通して、患者の予後予測因子としての臨床的有用性に対する解析を提案する。また、日本人前立腺癌ホルモン療法患者においてテストステロンをどこまで下げれば臨床的に意義があるのか検討した。

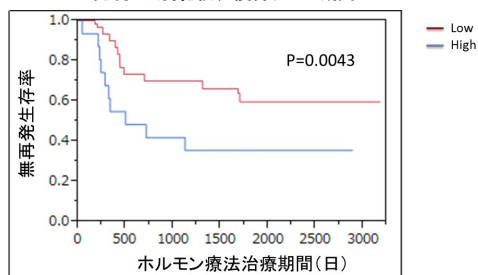
3. 研究の方法

(1) ARを制御する因子として、Pioneer Factorと呼ばれるFOXA1のホルモン療法患者における治療感受性予測因子としての有用性を検討。(2) また、ホルモン感受性前立腺がん細胞株(LNCaP)とその去勢抵抗性モデル(C4-2)を比較検討し、去勢モデルにおいて著明に上昇するアミノ酸トランスポーターLAT1の解析を提案する。(3) さらに、前立腺がんホルモン療法患者において、血清テストステロン値と予後との関連について解析した。

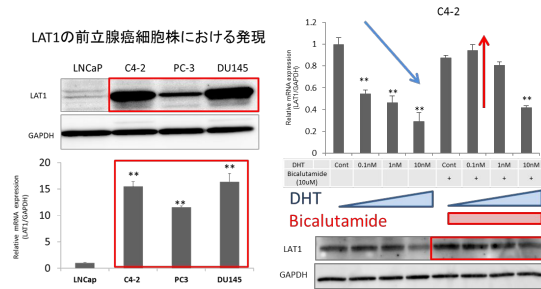
4. 研究成果

(1) 前立腺癌ホルモン療法患者における前立腺生検検体(N=92)を用いて、去勢抵抗性獲得までの期間を比較した。結果、生検検体においてFOXA1が高い患者は、去勢抵抗性までの期間が有意に短かった(P=0.004)。

FOXA1の発現と去勢抵抗性獲得までの期間



(2) LAT1の発現は、去勢抵抗性モデルにおいてのみ有意に上昇することを同定。LAT1の発現は、抗アンドロゲン療法で上昇することを同定。DHTによりLAT1は低下し、抗アンドロゲン剤により上昇することを見出した。また、LAT1の発現は、ホルモン療法患者のPSA再発を予測する上で、GSと並ぶ独立した予後予測因子であった(HR3.56 P=0.013)。

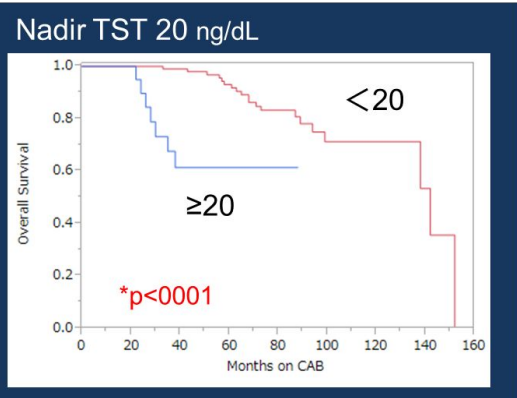


ホルモン療法患者の再発予測因子 (Cox proportional hazard model) N=92

Clinical Factor	Cut off	Univariate Analysis				Multivariate Analysis			
		HR	Lower 95%	Upper 95%	P-value	HR	Lower 95%	Upper 95%	P-value
Age	72	0.68	0.37	1.25	0.2155				
BMI	23.9	0.54	0.29	1.01	0.0537				
cT stage	3	4	1.99	8.92	<.0001	1.79	0.74	4.8	0.208
GS	9	8.07	3.77	20	<.0001	1.98	1.03	3.95	0.042
ALP	240	2.16	1.17	4.15	0.0135	1.49	0.79	2.94	0.22
PSA	41.36	5	2.43	11.6	<.0001	1.63	0.57	4.85	0.366
LAT1	H/L	6.38	2.56	21.3	<.0001	3.56	1.28	12.68	0.013
AR	H/L	1.91	0.99	3.97	0.0537				

(3) ホルモン療法患者血清におけるTST値と予後との関連を解析。従来去勢域として50ng/dLが提唱される中、日本人において、20ng/dLまでテストステロンを下げる事が重要であることを提案した。

ホルモン療法と血清TST値との関連 N=225



5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計15件)

1. Yamada Y, Sakamoto S, (他8名、2番目) (2016) Validation of active surveillance criteria for pathological insignificant prostate cancer in Asian Men. *Int J Urol*. 査読有, 23(1):49-54.
2. Sakamoto S (2016) Editorial Comment to Current status of primary pharmacotherapy and future perspectives toward upfront therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Int J Urol*. 査読

- 有,23(5):370.
3. Xu M, Sakamoto S(他 5 名、2 番目)(2016) Up-Regulation of LAT1 during Antiandrogen Therapy Contributes to Progression in Prostate Cancer Cells. *J Urol*. 査読有, 195(5):1588-1597. doi: 10.1016/j.juro.2015.11.071. Epub 2015 Dec 9.
 4. Kikuchi E, Sakamoto S(2015) Intensive Seminar for IJU Reviewers "IJU". *Int J Urol*. 査読有, 22(7):619-20.
 5. Kato M, Sakamoto S (他 9 名、7 番目) (2015) MicroRNA-26a/b directly regulate La-related protein 1 and inhibit cancer cell invasion in prostate cancer. *Int J Oncol*. 査読有, 47(2):710-8.
 6. Kamada S, Sakamoto S, (他 10 名、2 番目) (2015) Nadir Testosterone after Long-Term Followup Predicts Prognosis in Patients with Prostate Cancer Treated with Combined Androgen Blockade. *J Urol*. 査読有, pii: S0022-5347(15)03695-2.
 7. Sakamoto S. (2015) Editorial Comment to Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: Past and future. *Int J Urol*. 査読有, 22(6):532-3.
 8. Sakamoto S. (2015) Editorial comment to Functional significance of aberrantly expressed microRNAs in prostate cancer. *Int J Urol*. 査読有, 22(3):252-3.
 9. Sakamoto S. (2015) Editorial Comment to Do testosterone levels have prognostic significance in patients with metastatic prostate cancer treated with combined androgen blockade? *Int J Urol*. 査読有, 22(1):134.
 10. Nishikawa R, Sakamoto S, (他 10 名、7 番目) Tumor-suppressive microRNA-29s inhibit cancer cell migration and invasion via targeting LAMC1 in prostate cancer. *Int J Oncol*. 査読有, 2014 Jul;45(1):401-10.
 11. Nishikawa R, Goto Y, Sakamoto S, (他 9 名、3 番目) Tumor-suppressive microRNA-218 inhibits cancer cell migration and invasion via targeting of LASP1 in prostate cancer. *Cancer Sci*. 査読有, 2014 Jul;105(7):802-11.
 12. Goto Y, Sakamoto S, (他 11 名、9 番目) FEBS Lett. 査読有, 2014 May 21;588(10):1973-82. doi: 10.1016/j.febslet.2014.04.020.
 13. 坂本信一 市川智彦 PSA 再発 臨床泌尿器 査読無し、2014、68、4、264-267
 14. Sakamoto S, Ichikawa T. Current status of castration resistant prostate cancer basic research. *Nihon Rinsho*. 査読無し、2014 Dec;72(12):2097-102. Review. Japanese.
 15. Sakamoto S, Ichikawa T. Mechanism of prostate cancer invasion and metastasis. *Nihon Rinsho*. 査読無し、2014 Dec;72(12):2086-9. Review. Japanese.
- [学会発表](計 13 件)
1. 坂本信一, Xu Mihui, (他 9 名 1 番) 新規前立腺癌去勢抵抗性のメカニズムとしての LAT1 の役割第 20 回 日本癌分子標的治療学会学術集会 2016 年 6 月 1 日 P21-2 別府国際コンベンションセンター (大分県 別府市)
 2. Sakamoto S 招待講演 Testosterone as a significant prognostic factor in CRPC East Asia Urologic Oncology Symposium 2016 年 3 月 25 日 Seoul Korea
 3. Sakamoto S(他 7 名、1 番目) 招待講演 AR を介した前立腺癌進展のメカニズム 第 74 回 日本癌学会学術総会、SST8-3 去勢抵抗性前立腺がんに対する治療戦略 シンポジウム 2015 年 10 月 10 日 名古屋国際会議場 (愛知県 名古屋市)
 4. 坂本信一 招待講演 去勢抵抗性前立腺癌の最近の話題 Bench to bedside CRPC biology 2015 年 7 月 3 日 帝国ホテル東京 (東京都 千代田区)
 5. Sakamoto S 招待講演 Panel discussion: Prostate cancer-paradigm shift in the treatment of castration resistant prostate cancer Joint Session of the American Urology Association (AUA) and the Japanese Urological Association (JUA) International Affiliate Society Meeting AUA annual meeting 2015 May 17th New Orleans USA

- 6 . Xu M, Sakamoto S(他 9 名 2 番目)
MP37-07: Up regulation of aminoacid transporter LAT1 during androgen deprivation therapy contributes to acquisition of castration resistance in prostate cancer cells AUA annual meeting 2015 May 17th New Orleans USA
- 7 . Kamada S, Sakamoto S (他 10 名 2 番目)
Nadir Testosterone after Long-Term Follow-Up Predicts Prognosis of Prostate Cancer Patients Treated With Combined Androgen Blockade MP87-06 AUA annual meeting 2015 May 19th New Orleans USA
- 8 . Sakamoto S Androgen Receptor negatively regulate aminoacid transporter LAT1 in prostate cancer JUA-Oral-32 第 103 回日本泌尿器科学会総会 2015 年 4 月 20 日(宮城 仙台市)
- 9 . 坂本信一 市川智彦 招待講演「癌の浸潤・転移・接着機構の研究」 卒後教育プログラム 基礎研究[1]研究入門コース3 2014 年 4 月 24 日(兵庫県 神戸市)
- 10 . 坂本信二 招待講演 前立腺癌とシスチン結石のメカニズム 第 18 回北陸泌尿器科 Basic Research Meeting 2014 年 3 月 1 日 金沢 都ホテル (石川県 金沢市)
- 11 . Sakamoto S. 招待講演 Panel discussion: PSA screening: Pros vs. cons, Joint Session of the European Association of Urology (EAU) and the Japanese Urological Association (JUA), 29th Annual EAU Congress 2014 April 11th Stockholm Sweden
- 12 . 坂本信二 市川智彦 招待講演 市川智彦 前立腺癌進展における AR の役割 シンポジウム 前立腺癌進展のメカニズムを探る日本アンドロロジー学会 第 32 回学術大会 2013 年 7 月 27 日 (大阪府 大阪市)
- 13 . 坂本信二 招待講演 前立腺癌の診療と研究 泌尿器科学における診療・研究の最新の話題 Urology Today in CHIABA 2013 2013 年 6 月 28 日 (千葉県 千葉市)

〔図書〕(計 2 件)

1. 坂本信二、市川智彦 アンドロゲン受容体を介した前立腺癌去勢抵抗性獲得のメカニズム 公益財団法人山口内分泌疾患研究振興財団 内分泌疾患に関する最新の情報 2016 年 6 月
2. 坂本信二、五島悠介、市川智彦 新前立腺癌学 - 最新の基礎研究と診

断・治療 -、 . 前立腺癌の分子生物学と発癌機序 2. 前立腺癌の発癌・進展 (2) アンドロゲン受容体を介する機序 日本臨牀 2016 年 5 月増刊

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

坂本 信一 (SAKAMOTO Shinichi)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号 : 70422235