

令和元年6月18日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11019

研究課題名(和文) アンジオテンシン2レセプターの前立腺癌に対する化学予防機序の解明

研究課題名(英文) Analysis of chemopreventive effect through angiotensin 2 receptor for prostate cancer

研究代表者

上村 博司 (Uemura, Hiroji)

横浜市立大学・附属市民総合医療センター・准教授

研究者番号：50244439

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)：アンジオテンシン2(Ang-II)の受容体ブロッカーの一つであるAT1受容体のブロッカー(ARB)が抗腫瘍効果を持つことを証明してきた。ARBが前立腺癌細胞のアンドロゲン受容体(Androgen receptor: AR)の発現を抑制することが認められた。この研究では、Ang-IIのもう一つの受容体であるAT2受容体が前立腺癌の発生に関わっているかを、in vitroおよびin vivo実験で検証した。その結果、AT2レセプターのリガンドであるC21はAT2Rを介して、AR発現を抑制し、前立腺癌細胞の増殖抑制を示し、またin vivoでも前立腺癌の発症を抑制した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、前立腺癌の罹患は高齢男性において急増している。その発生を抑えることは、早期治療に行う手術や放射線治療を抑える事につながり、医療コストの削減にも良い影響を与える。AT2レセプターリガンドであるC21が、AR発現を抑制して前立腺癌細胞の減少や前立腺癌の発症を抑制することは、将来的にヒトでの前立腺癌発生の予防になる可能性を示し、有望な臨床研究にも発展すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We previously reported that angiotensin 2 receptor blocker (ARB) have anti-tumor effect for prostate cancer. We demonstrated that ARB can inhibit the cell growth of prostate cancer by suppression of androgen receptor (AR). This study was investigated whether another angiotensin 2 receptor, AT2 receptor, is involved in the development of prostate cancer, by the experiment of in vitro and in vivo system. The results showed that C21, AT2 receptor ligand, had the potential of antitumor effect by the suppression of AR in prostate gland of transgenic rats, which means C21 has the chemopreventive effect of prostate cancer.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：前立腺癌 化学予防 AT2レセプター

1. 研究開始当初の背景

我々は前立腺癌の発生や進展に、腫瘍内におけるレニン-アンジオテンシン系 (Renin-angiotensin system: RAS) が関係しており、アンジオテンシン 2 (Ang-II) の受容体ブロッカーの一つである AT1 受容体のブロッカー (Angiotensin Receptor Blocker: ARB) が抗腫瘍効果を持つことを証明してきた。そのメカニズムの一つに、ARB が前立腺癌細胞のアンドロゲン受容体 (Androgen receptor: AR) の発現を抑制することが認められた。Ang-II のもう一つ膜レセプターである AT2 受容体は、AT1 受容体のシグナル伝達作用で拮抗することが心血管系細胞で認められている。癌細胞でもこの生理作用が存在するのかわかりません。

2. 研究の目的

この研究では、Ang-II のもう一つの受容体である AT2 受容体が前立腺癌の発生に関わっているかを、*in vitro* および *in vivo* 実験で検証した。

3. 研究の方法

前立腺癌細胞を用いて、AT2 受容体のリガンドである C21 が増殖抑制を起こすかどうか、*in vitro* 系実験を行った。細胞増殖、AR の発現などを qPCR やウェスタンブロット法で調べた。前立腺癌発症のトランスジェニックラットに C21 を投与して、前立腺癌の発症率を病理学的に検討した。また、前立腺組織を採取して、AR や前立腺癌関連遺伝子の発現を qPCR やウェスタンブロット法で調べた。

4. 研究成果

AT2 受容体のアゴニストである C21 を前立腺癌細胞の LNCaP と 22RV1 に刺激すると、用量依存的に細胞増殖が抑制された。PSA プロモーターを用いたルシフェラーゼアッセイでは、C21 投与により用量依存的にルシフェラーゼ活性は抑制された。その原因の一つとして、LNCaP 細胞のアンドロゲン受容体 (AR) 発現を調べると、C21 投与によって AR タンパクの発現が抑制される事がウェスタンブロット法で証明された。

次に、C21 を前立腺癌発生するトランスジェニックラット (TRAP) に 12 週間にわたって経口投与すると、前立腺側葉の前立腺癌発生が C21 投与群 (2mg/kg/day) でコントロール群に比べて有意差をもって減少していることが病理学的に示された。C21 は降圧剤として開発されており、ラットの血圧を測定すると C21 用量依存的に血圧の低下も認められた。C21 を 12 週間投与された TRAP の前立腺を摘出して AR タンパクの発現を調べると、C21 用量依存的に AR タンパクの発現は抑制されていることがウェスタンブロット法にて確認された。これらの結果から、C21 は前立腺での AR 発現を抑制することによって、前立腺癌の発生抑制効果を持つことが予想された。

5. 主な発表論文等

1. Ito Y, Naiki-Ito A, Kato H, Suzuki S, Kuno T, Ishiguro Y, Takahashi S, Uemura H. Chemopreventive effects of angiotensin II receptor type 2 agonist on prostate carcinogenesis by the down-regulation of the androgen receptor. *Oncotarget*. 2018 Feb 14;9(17):13859-13869. doi: 10.18632/oncotarget.24492. eCollection 2018 Mar 2.
2. Hasumi H, Furuya M, Tatsuno K, Yamamoto S, Baba M, Hasumi Y, et al. BHD-associated kidney cancer exhibits unique molecular characteristics and a wide variety of variants in chromatin remodeling genes. *Human molecular genetics*. 2018.
3. Kawahara T, Ishiguro Y, Ohtake S, Kato I, Ito Y, Ito H, et al. PD-1 and PD-L1 are more highly expressed in high-grade bladder cancer than in low-grade cases: PD-L1 might function as a mediator of stage progression in bladder cancer. *BMC urology*. 2018;18(1):97.
4. Matsubara N, Yamada Y, Tabata KI, Satoh T, Kamiya N, Suzuki H, et al. Abiraterone Followed by Enzalutamide Versus Enzalutamide Followed by Abiraterone in Chemotherapy-naive Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clinical genitourinary cancer*. 2018;16(2):142-8.
5. Miyoshi Y, Ohtaka M, Kawahara T, Ohtake S, Yasui M, Uemura K, et al. Prediction of Time to Castration-Resistant Prostate Cancer Using Low-Molecular-Weight Protein Tyrosine Phosphatase Expression for Men with Metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer. *Urologia internationalis*. 2019;102(1):37-42.
6. Mukai Y, Hayashi N, Koike I, Kaizu H, Takano S, Sugiura M, et al. Acute and late toxicities in localized prostate cancer patients treated with low-dose (125)I brachytherapy (110 Gy) in combination with external beam radiation therapy versus brachytherapy alone (160 Gy). *Journal of contemporary brachytherapy*. 2018;10(5):397-404.
7. Nakaigawa N, Kondo K, Kaneta T, Tateishi U, Minamimoto R, Namura K, et al. FDG PET/CT after first molecular targeted therapy predicts survival of patients with renal cell carcinoma. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2018;81(4):739-44.
8. Ohtaka M, Kawahara T, Ishiguro Y, Sharma M, Yao M, Miyamoto H, et al. Expression of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in bladder cancer. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2018;25(10):901-2.
9. Ohtaka M, Kawahara T, Takamoto D, Mochizuki T, Hattori Y, Teranishi JI, et al. Gastrointestinal cancer and bilateral hydronephrosis resulted in a high risk of ureteral stent failure. *BMC urology*. 2018;18(1):35.
10. Ohtaka M, Kawahara T, Takamoto D, Mochizuki T, Ishida H, Hattori Y, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Renal Transplant Patients. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ*

Transplantation. 2018;16(5):546-9.

11. Ohtake S, Kawahara T, Ishiguro Y, Takeshima T, Kuroda S, Izumi K, et al. Oxidative stress marker 8-hydroxyguanosine is more highly expressed in prostate cancer than in benign prostatic hyperplasia. *Molecular and clinical oncology*. 2018;9(3):302-4.
12. Ohtake S, Kawahara T, Noguchi G, Nakaigawa N, Chiba K, Uemura H, et al. Renal Cell Carcinoma in a Horseshoe Kidney Treated with Laparoscopic Partial Nephrectomy. *Case reports in oncological medicine*. 2018;2018:7135180.
13. Ozono S, Tsukamoto T, Naito S, Horie S, Ohashi Y, Uemura H, et al. Efficacy and safety of 3-month dosing regimen of degarelix in Japanese subjects with prostate cancer: A phase III study. *Cancer science*. 2018;109(6):1920-9.
14. Schaede U, Mahlich J, Nakayama M, Kobayashi H, Takahashi Y, Saito K, et al. Shared Decision-Making in Patients With Prostate Cancer in Japan: Patient Preferences Versus Physician Perceptions. *Journal of global oncology*. 2018(4):1-9.
15. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1408-18.
16. Takamoto D, Kawahara T, Kasuga J, Sasaki T, Yao M, Yumura Y, et al. The analysis of human papillomavirus DNA in penile cancer tissue by in situ hybridization. *Oncology letters*. 2018;15(5):8102-6.
17. Uemura K, Kawahara T, Ishida H, Nakaigawa N, Tanabe M, Yao M, et al. Sarcomatoid Variant of Bladder Carcinoma: A Case Report. *Case reports in oncology*. 2018;11(3):633-7.
18. Uemura K, Miyoshi Y, Kawahara T, Ryosuke J, Yamashita D, Yoneyama S, et al. Prognostic value of an automated bone scan index for men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel. *BMC cancer*. 2018;18(1):501.
19. Yasui M, Hasegawa Y, Kawahara T, Kumano Y, Miyoshi Y, Matsubara N, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the prognosis of castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate. *Molecular and clinical oncology*. 2018;8(4):592-4.
20. Yasui M, Kawahara T, Takamoto D, Izumi K, Uemura H, Miyamoto H. Distribution of androgen receptor expression in the urinary bladder. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2018.

〔雑誌論文〕(計 20 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔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：
国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：河原崇司

ローマ字氏名：Takashi Kawahara

所属研究機関名：横浜市立大学附属市民総合医療センター

部局名：泌尿器・腎移植科

職名：診療講師

研究者番号（8桁）：40555570

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。