

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462468

研究課題名(和文) ホルモンのサーカディアンリズム障害に立脚した前立腺癌リスクの解析

研究課題名(英文) Circadian variation of serum hormone concentration in relation with serum melatonin level and tissue clock gene expression in patients receiving prostate needle biopsy

研究代表者

柴田 康博 (Shibata, Yasuhiro)

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90344936

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)：テストステロンおよびコルチゾールは午前中に高く、午後に低い日内変動が存在したが、約10%では血中濃度は逆転していた。午前のDHEA-S濃度は前立腺癌で非癌症例よりも低値であった。その他のホルモン測定値と疾患との関係は認められなかった。前立腺癌では非癌症例よりもメラトニンの変動が少なく、日内変動リズムの乱れが癌の発生に関与していることが示唆された。午前コルチゾール値とグリソンスコアとは正の相関が認められ、ストレスによるコルチゾール分泌が癌の悪性化に関与している可能性が示唆された。前立腺組織内の時計遺伝子発現は確認されたが、各ホルモンの日内変動や、前立腺疾患、悪性度との関係は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：Serum hormone concentrations in adult males vary in a circadian manner. This study aimed to clarify the relationship between circadian variation of serum hormones and prostate disease in patients under well-controlled conditions who are hospitalized for undergoing a prostate needle biopsy. This study included 109 patients undergoing prostate biopsy. Blood samples were collected for hormone determination twice in morning and afternoon. Serum DHEA-S concentration in the morning was lower in prostate cancer than non-cancer patients. The variation of melatonin was smaller in prostate cancer than non-cancer patients. Clock genes PER2 and CLK were well expressed in the needle biopsy specimen, but there were no significant relation with prostate diseases.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：ホルモン 日内変動 前立腺

1. 研究開始当初の背景

生物は生命活動の周期的変化を刻む体内時計を細胞レベルで持っており、約24時間を周期とし、サーカディアンリズムと言われている。体内のステロイドホルモン濃度もこのサーカディアンリズムに支配されており、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)、コルチゾールの血中濃度は、いずれも早朝に高値を示し、午後にかけて低下し、夜間に低値を示すリズムで変化している。一方、サーカディアンリズムの指標となる内因性化合物でステロイドホルモン産生に参与するものとして松果体で産生されるメラトニンが知られており、視交叉上核よりのシグナル制御下に夜間に高値で、昼間に低値の内因性リズムで変化する。メラトニンは外因性の光情報により著しく抑制され、夜間勤務、不眠症などがメラトニンの正常なサーカディアンリズムへ影響している。このように何らかの因子により正常なサーカディアンリズムに障害が起こると、正常な生命活動に様々な影響がでることが報告されており、癌の発生や伸展への関与を示唆する報告も散見されている。夜間勤務、睡眠不足などサーカディアンリズム障害を来す因子と前立腺癌リスクについてはこれまで16の研究が報告されており、このうち15は関連を示唆しており、10では統計学的な有意差をもって関連ありとしている(Sigurdardottirら Cancer Epidemiol Biomarkers Prev., 2012)。最近ではサーカディアンリズムを司る内因性の因子として、period, Clock, cryptochrome など20個程度の時計遺伝子が存在することが明らかとなっており、これら遺伝子と生命活動や疾患との関係についての研究は、国内外のさまざまな領域で重要性を増している分野であり、前立腺癌でも Per1 遺伝子の発現減少と増殖の関係を示した報告(Caoら Cancer Res, 2009)などがある。

2. 研究の目的

本研究ではサーカディアンリズムを示す、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、コルチゾールに加えて、サーカディアンリズムに関与しているメラトニンの血中濃度を規定された状況下に評価し、さらにリズムを規定する時計遺伝子の組織内発現解析をすることにより、ホルモンのサーカディアンリズムよりの逸脱に着目した前立腺癌の発生、伸展にリスクについての解析を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 研究の対象

前立腺癌疑いで当科に2泊3日入院し、前立腺生検を施行する患者のうち、血中ステロイドホルモン濃度に影響を与える因子のない患者を対象とする。

(2) 検体採取

入院日午後および生検当日午前8時に血液を採取する。経直腸超音波ガイド下前立腺針生検施行時に組織診断目的に穿刺する部位と同じ部位より研究用検体を18ゲージ生検針で1本採取し、直ちにRNA抽出用溶液に入れ保存する。

(3) 患者情報の収集

前立腺生検の病理診断は当院中央病理部で同一の病理医により行われているものを記録する。その他データは診療録より収集する。

(4) ホルモン測定、サーカディアンリズムの解析

血中テストステロン、DHEA-S、コルチゾール、メラトニンを定量する。各ホルモンのサーカディアンリズム・パターンを明らかにして、これを逸脱する症例のパターンを解析する。癌の有無、悪性度との関連を統計学的に解析する。

(5) 前立腺組織内時計遺伝子の解析

採取した前立腺生検組織よりRNAを抽出し、時計遺伝子 per, clk 発現量をリアルタイム定量的PCR法で定量する。

(6) 前立腺癌リスクの統計学的解析

得られたホルモン定量結果、遺伝子発現データについて、統計解析を行い、前立腺癌リスク解析を行う。

4. 研究成果

(1) 患者背景

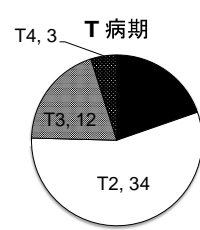
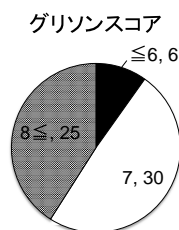
年齢 50-90 (中央値 68.0)、前立腺推定体積 11.9-91 ml (中央値 33.3 ml)、PSA 値 2.69-85.4 ng/ml (中央値 7.0)、PSAD 0.069-3.211 (中央値 0.2)であった。

(2) 病理組織診断結果

生検結果より、前立腺癌 61 例、非癌症例 43 例であった。

前立腺生検結果:

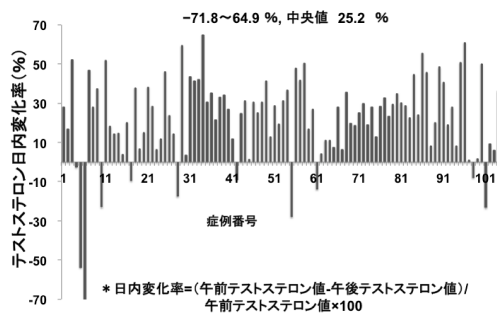
癌なし(BPH)	43
前立腺癌	61



(3) テストステロン測定結果

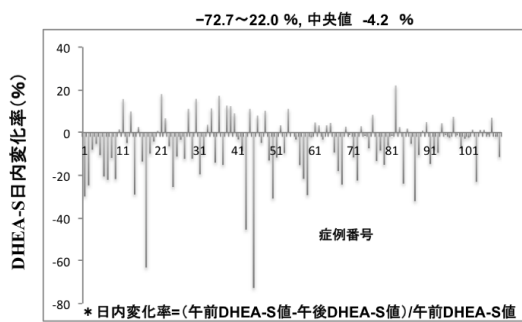
テストステロンは大多数の成人男性において午前中に高く、午後到低い日内変動が存在した。変化率の中央値は25.2%であった。約10%の成人では午前午後の日内変動は逆転していた。

テストステロン測定結果(4): テストステロン日内変化率



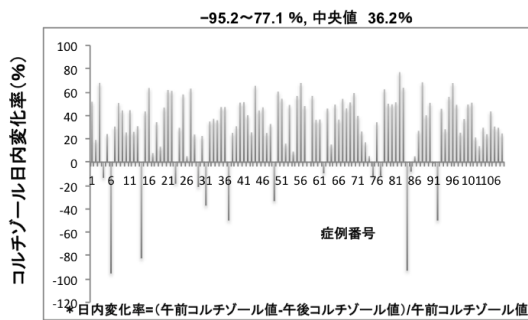
(4) DHEA-S 測定結果
DHEA-S は日内変動が少なく、変化率は-4.2%であった。

DHEA-S測定結果(4): DHEA-S日内変化率



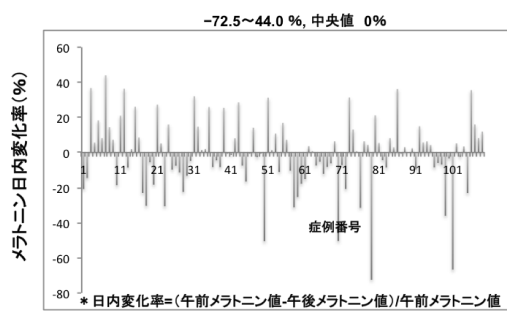
(5) コルチゾール測定結果
午前中に高く、午後に低い日内変動を認めた。変化率の中央値は 36.2%であった。

コルチゾール測定結果(4): コルチゾール日内変化率

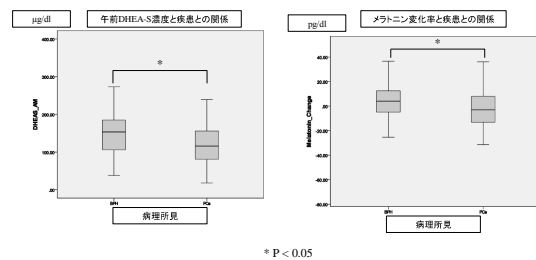


(6) メラトニン測定結果
メラトニンは体内時計を同調させる一つの因子であるとされるが、本検討では各ホルモンとの有意な相関は認められなかった。メラトニンは光刺激により分泌が調整されるため、今回の採血が消灯後には行えなかったことが影響している可能性が考えられた。

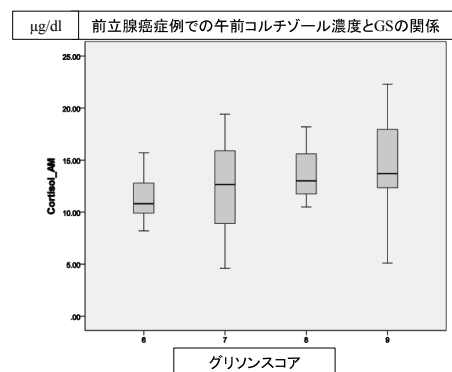
メラトニン測定結果(4): メラトニン日内変化率



(7) 疾患とホルモン値の関係
午前の DHEA-S 濃度は前立腺癌症例で非癌症例よりも低値であった。その他のホルモン測定値と疾患との関係は認められなかった。前立腺癌症例では非癌症例よりもメラトニンの変動が少ない傾向が認められ、日内変動リズムの乱れが癌の発生に關与していることが示唆された。



(8) 悪性度とホルモン値の関係
午前コルチゾール値とグリソンスコアとは正の相関が認められた。ストレスによるコルチゾール分泌増加が癌の悪性化に關与している可能性が示唆された。



(9) 時計遺伝子発現の解析
時計遺伝子として前立腺組織内のPER2とCLKの発現を解析した。前立腺組織内で同遺伝子の発現は確認されたが、各ホルモンの日内変動や、前立腺疾患、悪性度との関係は認められなかった。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計1件)

柴田康博、前立腺生検を要する患者のテストステロンの日内変動と諸因子の関係、第102回日本泌尿器科学会総会、平成26年4月25日、神戸国際展示場(兵庫県神戸市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

柴田 康博 (SHIBATA, Yasuhiro)

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90344936

(2)研究分担者

新井 誠二 (ARAI, Seiji)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10636210