

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10576

研究課題名(和文) Genetic scoreを用いた前立腺癌治療の個別化

研究課題名(英文) Personalized medicine for advanced prostate cancer

研究代表者

藤村 哲也 (Fujimura, Tetsuya)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：50376448

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：LNCaP、VCaPでアンドロゲン応答性を有するlncRNAであるPOTEFを同定し、POTEF-AS (anti sense)1はPOTEF遺伝子のアンチセンス領域にアンドロゲン依存的に発現が上昇しPOTEFを負に制御する。臨床検体でもPOTEF-AS1は発現が上昇していた。POTEF-AS1Toll-like 受容体関連シグナルを抑制して腫瘍増殖に寄与していた。TRIMファミリーの解析、アンドロゲン、エストロゲンシグナルと分子診断による治療個別化の総説を記した。

研究成果の概要(英文)：Although long non-coding RNAs (lncRNAs) have been associated with a variety of cancers, the interplay between lncRNAs and androgen receptor signaling in prostate cancer is still unclear. We identified an androgen-dependent lncRNA, POTEF-AS1, whose expression was regulated by androgen receptor in two androgen-dependent cells by using directional RNA sequencing analysis. POTEF-AS1 promoted cell growth, repressed genes related to the Toll-like receptor signaling and apoptosis pathways, and inhibited apoptosis in docetaxel-treated LNCaP cells. These findings suggest that POTEF-AS1 would play a key role in the progression of prostate cancer by repressing Toll-like receptor signaling.

研究分野：前立腺癌

キーワード：前立腺癌 アンドロゲン エストロゲン ドセタキセル

1. 研究開始当初の背景

アンドロゲン遮断療法により再燃を示す状態 (CRPC) には最近 stem cell-like cell の関与が示されてきており、元々腫瘍細胞中に存在する stem cell-like cell がアンドロゲン遮断療法により増加し再燃が起こることが示唆されている。

前立腺癌を制御するにはアンドロゲン受容体、エストロゲンシグナルによる制御、化学療法による細胞増殖抑制が重要な役割を果たしており、これらのシグナルの解明が今後の治療効果改善に必要となってくる

2. 研究の目的

アンドロゲン受容体シグナルの解析、およびドセタキセルによる化学療法の感受性について検討した。

3. 研究の方法

第一に前立腺癌での long non-coding RNA (lncRNA) における発現、機能解析を行った。第二に、ヒト前立腺生検標本を用いて治療抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル治療効果を予測する遺伝子発現を検討した。

これまでのアンドロゲン受容体、エストロゲンシグナルによる制御について今後の研究、分子診断について総説を記した。

4. 研究成果

LNCaP、VCaP でアンドロゲン応答性を有する lncRNA である POTEF を同定した。POTEF-AS (anti sense)1 は POTEF 遺伝子のアンチセンス領域にアンドロゲン依存的に発現が上昇し POTEF を負に制御する。臨床検体でも POTEF-AS1 は発現が上昇していた。POTEF-AS1 は Toll-like 受容体関連シグナルを抑制して腫瘍増殖に寄与していた。

第二に 46 例の生検標本を解析したが、抽出して RNA の品質検査にて 19 名が qRT-PCR が可能であった。年齢中央値 70 歳 (59-85)、血清 PSA 値 48ng/ml (5.8-8428)、Gleason score 7 (n=7), 8 (n=4) 9 (n=8), Extent of diseases 1 (16), 3 (n=1), 4 (n=2) であった。ドセタキセルは 4 コース (1-23) 施行された。治療前の PSA 値は 11 (0.01-408) で、PSA 値が 50%以上下降した症例は 14 例であった。ドセタキセル不応までの期間は 465 日 (51-2474) であった。RB 発現は 0.14 (0.0003-5.78) であり、ドセタキセル治療後の再燃日と弱い相関関係 (R2=0.27, p=0.02) を認めた。

総説を記し、研究の総括を行った。進行前立腺癌に対するアンドロゲン遮断療法 (Androgen deprivation therapy : ADT) はアンドロゲン受容体 (androgen receptor : AR) を介するシグナルを遮断する目的で広く行われている。しかしながら、ADT を行って

も前立腺癌は去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer : CRPC) へと変化していき、やがて致死となる。そのため臨床現場ではより効果的な治療選択肢が必要となってくる。AR のほかにエストロゲン受容体 (estrogen receptors : ERs; ER $\alpha$  and ER $\beta$ )、エストロゲン関連受容体 (estrogen-related receptors : ERRs; ERR $\alpha$ , ERR $\beta$ , ERR $\gamma$ ) が前立腺癌の増殖、制御に関与することが明らかになってきた、最近の研究では ERs や ERRs に関連する *KLF5*, *FOXO1*, *PDGFA*, *VEGF-A*, *WNT5A*, *TGF $\beta$ 1*, *micro-RNA 135a* of PC, via など関連因子の存在と働きが解明されてきた。また、前立腺癌に対するエストロゲン受容体作動物質 (Selective ER modulators : SERMs) の作用が報告されてきた。最近、ADT にトレミフェンを併用するエストロゲン・アンドロゲンシグナル遮断療法 (estrogen and androgen blockade : EAB) が骨転移を有する進行前立腺癌の生化学的再燃率を有意に改善することが報告された。今後は、RT-PCR, 遺伝子パネル、リキッドバイオプシーなどの検査により、個々の症例に応じて ADT 単独か EAB を行うかを判断する個別化医療、プレシジョンメディシンに移行していくかもしれない。この総説では前立腺癌でのエストロゲン・アンドロゲンシグナル、分子診断、SERM の有用性について概説した。

図 1. 前立腺癌に関するステロイド核内受容体 androgen receptor (AR), estrogen receptor (ER), estrogen-related receptor (ERR).

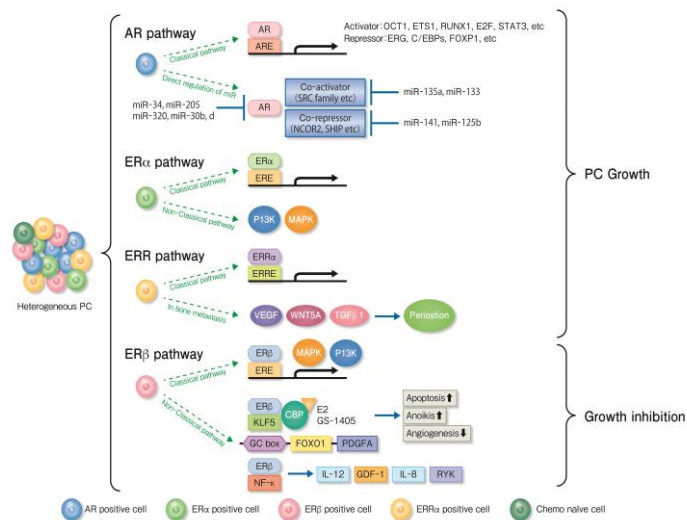
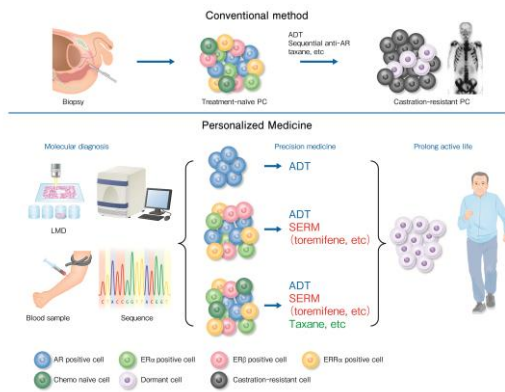


図 2. 前立腺癌治療の経過



PC; Prostate cancer, CRPC; Castration-resistant prostate cancer, ADT; Androgen deprivation therapy, HGPIN; high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia, RCT; randomized clinical trial, T Cho; Total cholesterol, LDL; Low density lipoprotein, HDL; High density lipoprotein, TG; Total glyceride, BCR; Biochemical recurrence.

Years (ref.)	Subjective	Objective	Design	Treatments	Number	Results
2001 (29)	CRPC	Cancer Control	Experimental	ADT+ Toremifene 300-640 mg/m2	15	No cancer inhibitory effect
2006 (30)	HGPI N	Cancer prevention	RCT	Toremifene 20, 40, 60 mg	514	Cancer prevention in 20mg group
2008 (31)	PC	Osteoporosis prevention	RCT	Toremifene 80 mg	197	Increased bone density
2008 (33)	PC	Lipid profile improvement	RCT	Toremifene 80 mg	1389	Decreased T Cho, LDL,HDL,TG
2013 (32)	HGPI N	Cancer prevention	RCT	Toremifene 20 mg	1467	Not significant cancer prevention
2006 (35)	CRPC	Cancer Control	Experimental	Raloxifene 60 mg	13	Partial effect (5 of 13 patients)
2017 (36)	CRPC	Cancer Control	Experimental	Raloxifene 60 mg + Bicaltamide 50 mg	18	Partial effect (4 of 18 patients)
2008 (37)	CRPC	Cancer Control	Experimental	Fulvestrant 500 mg, 250 mg	20	No patients reduced >50% PSA reduction
2015 (38)	Hormone naïve PC	Testosterone reduction	RCT	ADT, ADT+ GTx-758 1000 mg, or ADT+ GTx-758 2000 mg	164	Superior testosterone reduction in GTx-756 group
2015 (39)	Hormone naïve PC	Cancer Control	RCT	ADT, ADT+ Toremifene 60 mg, or ADT+ Raloxifene 60 mg	15	ADT+ toremifene significantly improved BCR

表 1. 前立腺疾患に関連したエストロゲン作動薬の臨床研究

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 4 件）

1. Fujimura T, Takayama K, Takahashi S, Inoue S. Estrogen and Androgen Blockade for Advanced Prostate Cancer in the Era of Precision Medicine. *Cancers (Basel)*. 2018 Jan 23;10(2). pii: E29. doi: 10.3390/cancers10020029.
2. Takayama KI, Suzuki T, Fujimura T, Yamada Y, Takahashi S, Homma Y, Suzuki Y, Inoue S. Dysregulation of spliceosome gene expression in advanced prostate cancer by RNA-binding protein PSF. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 Sep 26;114(39):10461-10466. doi: 10.1073/pnas.1706076114. Epub 2017 Sep 11.
3. Ashikari D, Takayama K, Tanaka T, Suzuki Y, Obinata D, Fujimura T, Urano T, Takahashi S, Inoue S. Androgen induces G3BP2 and SUMO-mediated p53 nuclear export in prostate cancer. *Oncogene*. 2017 Nov 9;36(45):6272-6281. doi: 10.1038/onc.2017.225. Epub 2017 Jul 10.
4. Misawa A, Takayama KI, Fujimura T, Homma Y, Suzuki Y, Inoue S. Androgen-induced lncRNA POTEf-AS1 regulates apoptosis-related pathway to facilitate cell survival in prostate cancer cells. *Cancer Sci*. 2017 Mar;108(3):373-379. doi: 10.1111/cas.13151.

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤村 哲也 (Fujimura Tetsuya)  
東京大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号：50376448

(2) 研究分担者

浦野 友彦 (Urano Tomohiko)  
東京大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：20334386

高山 賢一 (Takayama Kenichi)  
東京都健康長寿医療センター研究所・研究員  
研究者番号：50508075

(3) 連携研究者

井上 聡 (Inoue Satoshi)  
東京大学・医学部附属病院・特任教授  
研究者番号：40251251

山田 雄太 (Yamada Yuta)  
東京大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：10376452

熊谷 仁平 (Kumagai Jimpei)  
東京大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：10323552

高橋 悟 (Takahashi Satoru)  
日本大学・医学部附属病院・教授  
研究者番号：50197141