

平成30年6月7日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10591

研究課題名(和文) 内分泌性FGFsの分子機構解明による去勢抵抗性前立腺癌に対する新規治療戦略の確立

研究課題名(英文) Establishment of novel therapeutic strategies for castration-resistant prostate cancer by elucidation of molecular mechanism including endocrine FGFs

研究代表者

亭島 淳 (Teishima, Jun)

広島大学・医歯薬保健学研究科(医)・准教授

研究者番号：20397962

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)症例における内分泌性FGF(FGF19、21、23)血中濃度と組織における発現を、ホルモン感受性前立腺癌、他の泌尿器癌と比較した。CRPC組織におけるFGF19、FGF21の集積亢進を認め、CRPC症例ではFGF19、FGF21の血清濃度がCRPC特異的に有意に高値であり、薬物療法による転移巣の縮小と関連して有意に低下がみられた。また、内分泌性FGF関連分子群の発現制御機構の解析によって、non-coding RNAを介した関連分子群の発現調節とそれに伴う薬剤感受性の変化を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Enhanced expression of both FGF19 and FGF21 were detected in biopsy specimens derived from CRPC. The serum FGF19 and FGF21 level were significantly higher than those in cases with HSPC and other urological cancers. Increased level of serum FGF19 was associated with disease progression of CRPC. During these experiments, novel molecular mechanism of drug-resistance through non-coding RNA was elucidated. The data from the present study indicate that serum eFGFs might be a candidate of a novel biomarker of CRPC.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：前立腺癌

## 1. 研究開始当初の背景

去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に対してはこれまで標準治療として使用されてきたドセタキセルに加え、新規タキサン系抗がん剤であるカバジタキセル、アンドロゲンレセプター (AR) を標的としたエンザルタミド、CYP17 阻害剤であるアピラテロンと、作用機構の異なる新規薬剤が次々に導入されている。しかしその治療効果には限界があり、CRPC の分子メカニズムに基づいた最適な治療戦略の確立が急務となっている。線維芽細胞成長因子 (以下 FGF) ファミリーとその受容体 (FGF receptor, 以下 FGFR) 群は、正常前立腺組織の恒常性維持において重要な役割を果たしていることが知られている分子群である。我々は前立腺癌の発生と進展における FGF - FGFR の異常に注目しその進展における役割について研究を進めてきた。FGF ファミリーのうち、内分泌性 FGF サブファミリー (内分泌性 FGFs) は FGF19、FGF21、FGF23 からなる分子群で、他の FGF ファミリーと異なり、酸化還元酵素である CYP ファミリーの活性調節を介して全身の臓器においてホルモン様の作用様式を有している。一方で、内分泌性 FGFs は、補助受容体 / -Klotho の存在下では FGFR と結合し増殖因子活性を発揮する。特に FGF19 は肝細胞癌、肺癌、大腸癌において発現が増強することなどから、悪性腫瘍との関連が強く示唆されており、CRPC 細胞に強く発現することが明らかにされている。

## 2. 研究の目的

これまでの研究を通して我々は、メタボリック症候群患者における前立腺癌の悪性化に FGF19、FGF21 が関与すること、前立腺癌細胞に対する FGF19、FGF21 の添加によって上皮間葉移行の誘導とアポトーシスの抑制、細胞増殖の促進が見られること、さらに、前

立腺全摘除術組織における FGF19、21 の発現増強が術後再発の予測因子となりうることを明らかにしている。以上の知見から、CRPC に対する各種新規薬剤を使用するにあたっての画期的な治療戦略を確立するうえで、CRPC における内分泌性 FGFs の分子機構解明が重要であると考え、以下の研究計画を着想するに至った。

## 3. 研究の方法

- 1) 前立腺癌細胞株を用いた実験で、各新規薬剤感受性に関与する内分泌性 FGFs、 / -Klotho および関連分子群の分子機構を解明する。
- 2) CRPC およびほかの泌尿器癌の同所移植もしくは転移モデルを確立し、薬剤感受性に関与する内分泌性 FGFs、 / -Klotho および関連分子群の分子機構を解明する。
- 3) CRPC 患者に対する薬物療法の治療効果、臨床経過と、血清および腫瘍組織内の内分泌性 FGFs、補助受容体および関連分子群の関連を解析し、ホルモン感受性前立腺癌 (HSPC) および他の泌尿器癌と比較する。

## 4. 研究成果

前立腺癌細胞株 LNCaP、DU145、PC3 において、FGF19、FGF21 による増殖促進効果、抗癌剤耐性促進を認めた。LNCaP では FGF19 によるアンドロゲン除去下での増殖促進、さらに上皮間葉移行促進を認めた。

内分泌性 FGF ファミリー (FGF19、21、23) およびその関連分子群について、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) における血中濃度を治療前、新規 AR 剤、ドセタキセルおよびカバジタキセル投与経過期間中に経時的に測定し、PSA およびその他の腫瘍マーカー、神経内分泌マーカーの推移、末梢血・生化学検査所見の推移、転移巣の画像学的評価治療効果、自覚症状とこれら FGF19、21、23 およびその関連分子群の推移との関連、新規バイオマーカーと

しての可能性について評価した。CRPC 組織における内分泌性 FGF ファミリーとその関連分子群の発現を、ホルモン感受性前立腺癌 (HSPC) と比較した。転移性腎細胞癌症例、進行性尿路上皮癌症例においても同様に FGF19、21、23 およびその関連分子群の血清濃度測定を行い、これらの分子群の推移が CRPC 特異的かもしくは他の泌尿器癌においても同様の傾向がみられるかについて評価した。

免疫組織染色では、HSPC に比較して CRPC 組織における FGF19、FGF21 の集積亢進を認めた。CRPC 症例では、HSPC 症例に比較して FGF19、FGF21 の血清濃度が有意に高値であった。腎細胞癌、尿路上皮癌などほかの泌尿器癌では FGF19、FGF21 の血清濃度と病期の関連はみられず、前立腺癌に特異的な所見であった。CRPC における FGF19、FGF21 濃度は、血液生化学所見のうち CRPC の病勢との関連が報告されている ALP、LDH やその他の項目および PSA 値と相関を認めなかった。さらに、内分泌性 FGF のうち FGF19 濃度は、治療経過中の転移巣の縮小と関連して有意に低下がみられた。また、関連分子群の発現制御機構の解析によって、non-coding RNA を介した関連分子群の発現調節とそれに伴う薬剤感受性の変化を明らかにした。以上の研究結果から、内分泌性 FGF のうち FGF19 は従来の血液生化学所見や PSA とは独立して CRPC の病勢進行を反映する新たなバイオマーカーとしての可能性が示唆された。

本研究に際して前立腺癌、腎細胞癌の臨床経過について解析した。本邦における前立腺癌の臨床的な予後因子の解析結果を集積し、メタボリック症候群と予後との関連、原爆被爆歴と前立腺癌リスクとの関連についての解析結果を得たため報告した。腎細胞癌については、内分泌性 FGF および生化学的検査所見と病勢進行との関連を CRPC と比較する過程で、新たなバイオマーカーとしての炎症関

連因子群の同定に至ったためこれを報告した。

## 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)

1) Transcribed ultraconserved region Uc.63+ promotes resistance to docetaxel through regulation of androgen receptor signaling in prostate cancer.

Sekino Y, Sakamoto N, Goto K, Honma R, Shigematsu Y, Sentani K, Oue N, Teishima J, Matsubara A, Yasui W.

Oncotarget. 2017 Oct 9;8(55):94259-94270.

doi: 10.18632/oncotarget.21688.

eCollection 2017 Nov 7. (査読有)

2) Shoji K, Teishima J, Hayashi T, Shinmei S, Akita T, Sentani K, Takeshima Y, Arihiro K, Tanaka J, Yasui W, Matsubara A.

A comparison of clinicopathological features and prognosis in prostate cancer between atomic bomb survivors and control patients.

Oncol Lett. 2017 Jul;14(1):299-305. doi:

10.3892/ol.2017.6119. Epub 2017 May 4. (査

読有)

3) Goto K, Nagamatsu H, Teishima J, Kohada Y, Fujii S, Kurimura Y, Mita K, Shigeta M, Maruyama S, Inoue Y, Nakahara M, Matsubara A.

Body mass index as a classifier to predict biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with lower prostate-specific antigen levels.

Mol Clin Oncol. 2017 May;6(5):748-752.

doi: 10.3892/mco.2017.1223. Epub 2017 Apr

10. ( 査読有 )

4) Sekino Y, Oue N, Shigematsu Y, Ishikawa A, Sakamoto N, Sentani K, Teishima J, Matsubara A, Yasui W.

KIFC1 induces resistance to docetaxel and is associated with survival of patients with prostate cancer.

Urol Oncol. 2017 Jan;35(1):31.e13-31.e20.

doi: 10.1016/j.urolonc.2016.08.007. ( 査読有 )

5) Kitano H, Kitadai Y, Teishima J, Yuge R, Shinmei S, Goto K, Inoue S, Hayashi T, Sentani K, Yasui W, Matsubara A.

Combination therapy using molecular-targeted drugs modulates tumor microenvironment and impairs tumor growth in renal cell carcinoma.

Cancer Med. 2017 Oct;6(10):2308-2320.

doi: 10.1002/cam4.1124. Epub 2017 Aug 23.

( 査読有 )

6) Teishima J, Kobatake K, Shinmei S, Inoue S, Hayashi T, Ohara S, Mita K, Hasegawa Y, Maruyama S, Kajiwara M, Shigeta M, Mochizuki H, Moriyama H, Fujiwara S, Matsubara A.

The effect of kinetics of C-reactive protein in the prediction of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitor.

Urol Oncol. 2017 Nov;35(11):662.e1-662.e7.

doi: 10.1016/j.urolonc.2017.07.008. Epub

2017 Aug 1. ( 査読有 )

7) Teishima J, Ohara S, Sadahide K, Fujii S, Kitano H, Kobatake K, Shinmei S, Hieda K, Inoue S, Hayashi T, Mita K, Matsubara

A.

Impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio on effects of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma patients with extrapulmonary metastasis.

Can Urol Assoc J. 2017 May;11(5):E207-E214.

doi: 10.5489/cuaj.4106. Epub 2017 May 9.

( 査読有 )

8) Teishima J, Matsubara A.

Mechanism of development and progression in prostate cancer: Overview.

Nihon Rinsho. 2016 May 20;74 Suppl 3:80-6.

( 査読無 )

9) Goto K, Ishikawa S, Honma R, Tanimoto K, Sakamoto N, Sentani K, Oue N, Teishima J, Matsubara A, Yasui W.

The transcribed-ultraconserved regions in prostate and gastric cancer: DNA hypermethylation and microRNA-associated regulation.

Oncogene. 2016 Jul 7;35(27):3598-606.

doi: 10.1038/onc.2015.445. ( 査読有 )

[ 学会発表 ] ( 計 11 件 )

1) Sekino Y., Sakamoto N., Goto K., Honma R., Shigematsu Y., Sentani K., Oue N., Teishima J., Yasui W., Matsubara A.

Transcribed ultraconserved region Uc.63+ promotes resistance to docetaxel through regulation of androgen receptor signaling in prostate cancer. EAU European Association Urology 2018, 2018.3.16, Copenhagen

2) Jun Teishima, Shinya Ohara, Kousuke Sadahide, Shinsuke Fujii, Hiroyuki Kitano, Shunsuke Shinmei, Keisuke Hieda, Shogo Inoue, Tetsutaro Hayashi, Koji Mita, Akio

Matsubara. The impact of kinetics of biomarkers on the prediction of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with a tyrosine kinase inhibitor. AUA 2017 Annual Meeting, 2017.5.12, Boston

3) 亭島 淳、大原慎也、三田耕司、松原昭郎. チロシンキナーゼ阻害剤を投与された転移性腎細胞癌の予後における血中パラメーターの変動の意義. 第 105 回日本泌尿器科学会総会, 2017.4.21, 鹿児島市

4) 亭島淳、松原昭郎. 去勢抵抗性前立腺がん～最適な治療選択のために～. 第 28 回日本性機能学会総会. 2017.9.22, 東京

5) 亭島淳、山口佑果、永松弘孝、藤井慎介、藪本直也、後藤景介、神明俊輔、井上省吾、林哲太郎、松原昭郎. 去勢抵抗性前立腺癌における血清マーカーとしての内分泌性 FGFs の意義. 第 76 回日本癌学会学術集会, 2017.9.30, 横浜市

6) 亭島淳、大原慎也、神明俊輔、井上省吾、林哲太郎、望月英樹、三田耕司、松原昭郎. 転移性腎細胞癌に対する cytoreductive nephrectomy 前後の CRP 変動の意義. 第 3 回日本泌尿器腫瘍学会, 2017.10.22, 東京

7) 福岡憲一郎、栗村嘉昌、上野剛志、稗田景介、神明俊輔、井上省吾、林哲太郎、亭島淳、松原昭郎. Unmoderated Poster 5 去勢抵抗性前立腺癌患者における治療前 NSE 値および pro-GRP 値の意義. 第 3 回日本泌尿器腫瘍学会, 2017.10.22, 東京

8) 福岡憲一郎、北野弘之、稗田圭介、神明俊輔、井上省吾、林哲太郎、亭島淳、松原昭郎、三田耕司、繁田正信、小林加直、牟田口和昭.

去勢抵抗性前立腺癌に対する一次治療の至適投与対象の探索. 第 69 回西日本泌尿器科学会総会, 2017.11.10, 大分市

9) J. Teishima, H. Nagamatsu, K. Shoji, R. Yamanaka, K. Kobatake, H. Kitano, K. Goto, S. Shinmei, T. Hayashi, N. Oue, W. Yasui, A. Matsubara. Regenerating islet-derived related protein 4 as candidate of a novel biomarker in castration-resistant prostate cancer patients. 31th EAU Congress, 2016.3.14, Munich

10) J. Teishima, H. Nagamatsu, K. Shoji, R. Yamanaka, K. Kobatake, H. Kitano, K. Goto, T. Hayashi, N. Oue, W. Yasui, A. Matsubara. Regenerating islet-derived related protein 4 as a candidate of a novel biomarker in castration-resistant prostate cancer patients. AUA2016, 2016.5.9, San Diego

11) Jun Teishima, Shisuke Fujii, Nagamatsu Hirota, Ryoken Yamanaka, Kohei Kobatake, Hiroyuki Kitano, Keisuke Goto, Shunsuke Shinmei, Tetsutaro Hayashi, Norihide Oue, Wataru Yasui, Akio Matsubara. The impact regenerating islet-derived related protein 4 as candidate of a novel biomarker in castration-resistant prostate cancer. The 33th japan-Korea Urological Congress, 2016.10.8, Aomori

〔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：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況（計 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/urology/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

亭島 淳 (TEISHIMA JUN)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究科・准教授

研究者番号：20397962

### (2) 研究分担者

松原 昭郎 (MATSUBARA AKIO)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究科・教授

研究者番号：10239064

井上 省吾 (INOUE SHOGO)

広島大学・病院・講師

研究者番号：90457177

神明 俊輔 (SHINMEI SHUNSUKE)

広島大学・病院・助教

研究者番号：70749936

正路 晃一 (SHOJI KOICHI)

独立行政法人国立病院機構東広島医療セ

ンター・診療部・泌尿器科医師

研究者番号：90565805

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者

( )