

令和元年6月18日現在

機関番号：22701
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2016～2018
課題番号：16K20152
研究課題名(和文) NFATc1を介した免疫抑制剤による前立腺癌新規治療

研究課題名(英文) Immunosuppressive agent for prostate cancer

研究代表者

河原 崇司 (Kawahara, Takashi)

横浜市立大学・附属市民総合医療センター・診療講師

研究者番号：40555570

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：免疫応答に関わる転写因子であるNFATc1が正常組織に比べ各種癌組織で発現が上昇しているとの報告が散見される。また諸説あるものの、疫学調査において腎不全による人工透析患者に比べ腎移植後に免疫抑制剤を服用していた患者の方が前立腺癌発生率が低下したと報告されている。しかしながら、そのメカニズムについては不明であった。本研究では免疫抑制剤による前立腺癌の抗腫瘍効果を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では現在では治療困難なホルモン抵抗性前立腺癌に対するまったく新し機序の抗腫瘍効果を認める薬剤を確認した。現在、すでに移植領域で使用されている薬剤なので、今後臨床応用がすぐに可能である。

研究成果の概要(英文)：Our study revealed that higher NFATc1 played an important role in prostate cancer progression. Immunosuppressive agents suppressed NFATc1 activity and resulted in suppression of prostate cancer progression.

研究分野：前立腺癌

キーワード：前立腺癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

免疫応答に関わる転写因子である NFATc1 が正常組織に比べ各種癌組織で発現が上昇しているとの報告が散見される。また諸説あるものの、疫学調査において腎不全による人工透析患者に比べ腎移植後に免疫抑制剤を服用していた患者の方が前立腺癌発生率が低下したと報告されている。しかしながら、そのメカニズムについては不明であった。

2. 研究の目的

NFATc1 は免疫抑制剤の主要標的であることから、免疫抑制剤による前立腺癌罹患率の減少に強く関わっていると推測される。本研究では、免疫抑制剤が NFATc1 を介して前立腺癌の発生・進展に抑制効果があるのかを検討していく。

3. 研究の方法

ヒト前立腺癌組織検体のアレイを用いることでヒトにおける NFATc1 の発現と臨床経過を免疫組織学的染色で比較検討した。続いて、前立腺細胞株において NFATc1 を抑制する免疫抑制剤 (CsA・FK506) を作用させ前立腺癌細胞の増殖能・浸潤能・アポトーシス能を細胞株およびマウスで検証した。

4. 研究成果

1. 各種前立腺癌細胞株における各種 NFAT isoform の遺伝子発現：

正常前立腺・ホルモン感受性前立腺・去勢抵抗性前立腺癌細胞において、NFAT の 5 種の isoform の発現を PCR 法で確認した。NFATc1 は悪性度の順に高発現していた。

この結果から、前立腺癌において NFATc1 が腫瘍の進展に関与していると考えられた。

2. 前立腺癌細胞株における NFATc1 のタンパク発現：

下記 4 種の細胞株において NFATc1 のタンパク発現をウェスタンブロット法で確認した。前立腺癌に特徴的であるアンドロゲン受容体の発現のある前立腺癌、ない前立腺癌でも発現をしていた。

3. ヒト前立腺癌組織アレイを用いた前立腺正常組織と前立腺癌の NFATc1 発現比較：

ヒト前立腺組織アレイ 225 症例を用いた免疫組織染色では，前立腺癌組織は正常組織に比べて有意に NFATc1 の高発現を認めた(右図)．また，下記表にあるように，前がん病変である HGPIN は正常と前立腺組織の間の発現スコアであり，前立腺癌の発癌・進展に關与していることが確認された．

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

K Yasui, T Kawahara, H Miyamoto, H Uemura Distribution of androgen receptor expression in bladder. *Int J Urol*. Accepted In press

Ohtake S, Kawahara T, Ishiguro Y, Takeshima T, Kuroda S, Izumi K, Miyamoto H, Uemura H. Oxidative stress marker 8-hydroxyguanosine is more highly expressed in prostate cancer than in benign prostatic hyperplasia. *Mol Clin Oncol*. 2018 Sep;9(3):302-304. doi: 10.3892/mco.2018.1665. Epub 2018 Jul 3.

Ohtaka M, Kawahara T, Ishiguro Y, Sharma M, Yao M, Miyamoto H, Uemura H. Expression of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in bladder cancer. *Int J Urol*. 2018 Oct;25(10):901-902. doi: 10.1111/iju.13756. Epub 2018 Jul 24.

Ohtaka M, Kawahara T, Takamoto D, Mochizuki T, Ishida H, Hattori Y, Makiyama K, Yao M, Teranishi JI, Uemura H. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Renal Transplant Patients. *Exp Clin Transplant*. 2018 Jun 18. doi: 10.6002/ect.2017.0098.

Takamoto D, Kawahara T, Ohtake S, Mochizuki T, Kuroda S, Nakaigawa N, Izumi K, Miyoshi Y, Makiyama K, Yao M, Sawazumi T, Inayama Y, Ohta J, Uemura H. Fluorescent Light-Guided Cystoscopy with 5-ALA Aids in Accurate Surgical Margin Detection for TURBO: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2018 Mar 15;11(1):164-167. doi: 10.1159/000487390.

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕なし

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者 なし

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。