

平成 21 年 5 月 19 日現在

研究種目：基盤研究 (C)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19591852  
 研究課題名 (和文) 前立腺癌のホルモン依存性消失における FGF 受容体の関わりと新しい治療法への応用  
 研究課題名 (英文) Implication of FGFR in loss of hormone dependency of prostate cancer and its application to new therapy for prostate cancer  
 研究代表者  
 松原 昭郎 (MATSUBARA AKIO)  
 広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授  
 研究者番号：10239064

研究成果の概要：本研究者はホルモン不応性前立腺がんに対してチロシンキナーゼの1つ FGFR2 を移入することによって増殖が有意に抑制されると共にホルモン依存性の特性を部分的に回復する実験結果をもとに、これまでホルモン不応性前立腺がんに対する FGFR2 導入療法の前臨床試験を行ってきた。一方、ホルモン不応性前立腺がんと FGFR2 の遺伝子変異の関係も合わせて検討してきたが、現時点では予想される結果は得られていない。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：線維芽細胞成長因子, FGFR, チロシンキナーゼ, 増殖抑制, 分化, 前立腺癌, 放射線治療, 遺伝子治療

## 1. 研究開始当初の背景

線維芽細胞成長因子受容体 (Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR) は細胞機能の調節を担う受容体型チロシンキナーゼである。前立腺においては FGFR2 がアンドロゲンの存在下に間質とのコミュニケーション

をはかることによって前立腺上皮細胞の増殖、機能、分化を調節し、前立腺のホメオスタシスに重要な役割を果たしている。本研究者は、前立腺癌においてアンドロゲン依存性からホルモン不応性への悪性化の過程で FGFR2 が消失あるいは減少すること、ホル

モン不応性前立腺癌細胞に wild-type FGFR2 を導入すると増殖抑制だけでなく分化も誘導され、ホルモン依存性癌の特性を回復する実験結果を得ており、ホルモン不応性がんに対する新しい治療法の開発につながると考えられる。

一方、ヒト前立腺癌のホルモン依存性消失機構として、FGFR2 の発現低下だけでなく FGFR2 自身の変異が関わっている可能性がある。その理由は、1) ヒト前立腺癌の樹立細胞株等では FGFR2 の発現低下とホルモン依存性消失とは関連するが、ヒトの臨床材料ではこれらの相関は明確ではないこと、2) 胃癌、肺癌、星状神経膠腫では変異 FGFR2 が発現し、悪性度や予後と関連すること、3) この変異 FGFR2 は形質転換能を有すること、4) Crouzon, Pfeiffer, Jackson-Weiss, Apert 症候群などの骨格異常、頭蓋骨異常に FGFR2 変異が関与することなどのエビデンスに基づいている。この点が明らかになれば FGFR2 は生物学的マーカーとしての有用性につながると考えられる。

## 2. 研究の目的

- (1) FGFR2 の変異について検討し、変異 FGFR2 の機能を明確にする
- (2) FGFR2 導入療法の有用性、安全性を明確にする

## 3. 研究の方法

- (1) ヒト前立腺癌臨床材料における FGFR2 のクローニングと変異解析および形質転換能の検討

ヒト前立腺癌の臨床材料から FGFR2 をクローニングし、遺伝子変異を解析する。特に胃癌における変異が明確にされている C 末端、ならびに Crouzon, Pfeiffer, Jackson-Weiss, Apert 症候群などで変異が報告されている 3 番目の細胞外ループについては、全遺伝子の塩

基配列を決定し、欠失、点突然変異の有無を詳細に解析する。

変異を有する FGFR2 については、NIH3T3 細胞に導入して、その形質転換能を wild-type FGFR2 の導入と比較、検討する。

なお、臨床材料としては前立腺癌の診断の目的で行った前立腺針生検組織、前立腺全摘除術あるいはリンパ節摘除術で得られた臨床組織を用い、同一症例で異なる分化度を持った部分を対象とする。

- (2) ヒト前立腺癌細胞のヌードマウスへの移植と xenograft に対する FGFR2 の抗腫瘍効果

ホルモン不応性ヒト前立腺癌細胞株を雄ヌードマウスへ移植、形成される腫瘍に wild-type FGFR2 遺伝子を移入し、腫瘍重量の変化を対象と比較する。さらに、FGFR2 の導入効果、組織学的効果ならびに腫瘍周囲組織への影響をみるために、腫瘍を周囲組織とともに摘出し、組織学的な検討を行う。

## 4. 研究成果

胃がんで示されている FGFR2 の C 末端における truncation を主体とした変異、Crouzon, Pfeiffer, Jackson-Weiss, Apert 症候群などの骨格異常で変異が報告されている 3 番目の細胞外ループを中心に検討を進めてきた。残念ながら現時点では予想される結果は得られていない。今後さらなる検討が必要である。

## 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) Matsubara Akio, Teishima Jun, Mirkhat Suichinov, Yasumoto Hiroaki, Seki Mitsuhiro: Restoration of FGF receptor type 2 enhances radiosensitivity of hormone-refractory human prostate carcinoma PC-3 cells.

Anticancer Res. 査読有. 21, 2009.

2141-2146

2) Hayashi Tetsutaro, Matsubara Akio, Ohara Shinya, Mita Koji, Hasegawa Yasuhisa :

Immunohistochemical analysis of Reg IV in urogenital organs : Frequent expression of Reg IV in prostate cancer and potential utility as serum tumor marker. Oncol Rep. 査読有. 21, 2009, 95-100.

3) Ohara Shinya, Matsubara Akio, Mita Koji, Hasegawa Yasuhisa, Hayashi Tetsutaro : Reg IV is an independent prognostic factor for relapse in patients with clinically localized prostate cancer. Cancer Sci. 査読有. 99, 2008. 1570-1577.

4) Hasegawa Yasuhisa, Matsubara Akio, Jun Teishima, Seki Mitsuhiro : DNA methylation of the RIZ1 gene is associated with nuclear accumulation of p53 in prostate cancer. Cancer Sci. 査読有. 98, 2007. 32-36

[学会発表] (計 11 件)

1) Akio Matsubara : Implication of FGFR in loss of hormone dependency of prostate cancer and its application to new therapy for prostate cancer. The international Workshop on biodental education & research. 2009. 2. 7-8. Hiroshima

2) Tetsutaro Hayashi : Search for secreted and transmembrane protein in prostate cancer using CAST. 第67回日本癌学会総会. 2008. 10. 28-30. 名古屋市

3) Shinya Ohara : RegIV expression in cancer of the prostate, kidney, and urinary tract: frequent expression of RegIV in prostate cancer. 第67回日本癌学会総会. 2008. 10. 28-30.

名古屋市

4) 大原慎也: 前立腺癌におけるRegIVとEGFRの発現関連. 第97回日本病理学会総会. 2008. 5. 15-17. 金沢市

5) 林哲太郎: 尿路系腫瘍におけるRegIVの発現と神経内分泌への分化に関する検討. 第97回日本病理学会総会. 2008. 5. 15-17. 金沢市

6) 安本博晃 : Guanine nucleotide binding protein-like 3 は estrogen-related receptor  $\gamma$  の転写活性を阻害する. 第 15 回日本ステロイドホルモン学会学術集会. 2007. 11. 24. 仙台市

7) 亭島淳 : 線維芽細胞成長因子受容体 2 と放射線, ドセタキセルの併用によるヒト前立腺癌細胞の増殖抑制. 第 15 回日本ステロイドホルモン学会学術集会. 2007. 11. 24. 仙台市

8) Shinya Ohara : Reg IV is an independent prognostic indicator of relapse of prostate cancer. The 17th international symposium of Hiroshima cancer seminar Hiroshima. 2007. 11. 11. 広島市

9) Akio Matsubara : Impact of radiation and docetaxel on anti-tumor effects of insulin-like growth factor binding protein-related protein 1 (IGFBP-rP1) in hormone-refractory human prostate cancer cells. 98th AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting. 2007. 4. 18. Los Angeles, CA USA

10) 長谷川泰久: 前立腺癌における RIZ1 遺伝子の発現と DNA メチル化の解析. 第 95 回日本泌尿器科学会総会. 2007. 4/14-17. 神戸市

11) 石光広 : ヒト前立腺癌細胞の放射線感受性および Docetaxel の抗癌効果に及ぼす IGFBP-rP1 の効果. 第 95 回日本泌尿器科学会総会. 2007. 4. 14-17. 神戸市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松原 昭郎 (MATSUBARA AKIO)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：10239064

(2) 研究分担者

三田 耕司 (MITA KOJI)

広島大学・病院・講師

研究者番号：70604425

亭島 淳 (TEISHIMA JUN)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：20397962

長谷川 泰久 (HASEGAWA YASUHISA)

広島大学・病院・助教

研究者番号：90403568

大原 慎也 (OHARA SHINYA)

広島大学・病院・医員

研究者番号：70444693

安本 博晃 (YASUMOTO HIROAKI)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：20314750

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

石 光広 (SEKI MITSUHIRO)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：80372697

林 哲太郎 (HAYASHI TETSUTARO)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・大学院生