

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09695

研究課題名(和文) 前立腺癌の発生に關与するレニン・アンジオテンシン系の機能解析

研究課題名(英文) Analysis of renin-angiotensin system in the carcinogenesis of prostate cancer

研究代表者

上村 博司 (Uemura, Hiroji)

横浜市立大学・附属市民総合医療センター・准教授

研究者番号：50244439

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：C21を前立腺癌細胞に刺激すると、PD-L1発現の減少を認めた。ARBでLNCaPやPC3細胞を刺激すると、逆にPD-L1発現の上昇を認めた。ARBがPD-L1発現を亢進させることは、前立腺癌における免疫チェックポイント阻害剤の機能を促進する可能性を示していると推測した。また、前立腺癌細胞におけるproRenin受容体(p)RR)とAT1Rのシグナル伝達からAR発現の影響について調べた。前立腺癌細胞における(p)RR発現を、RT-PCRやウェスタンブロット法で確認した。さらに、LNCaP細胞をアンドロゲン(DHT)で刺激して(p)RR発現の変化をみると、発現の亢進が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ARBがPD-L1発現を亢進することは、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)の有効性を誘導する可能性がある。前立腺癌はMSI-Hの発現が高くなく、ICIが効きにくいといわれている。したがって、ARBによるPD-L1発現亢進は、抗腫瘍効果を有するICIの適応を高める可能性があり、去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)の治療に有用であると考えられる。CRPC治療は、ホルモン剤や化学療法などの併用だけでなく、ICIの併用が考慮されている。今後、ICIとの併用が現実的になる場合、ARB併用の抗腫瘍効果が期待できる。また、(p)RR発現との関係を調べていくことは、新たな前立腺癌治療の開発に繋がる。

研究成果の概要(英文)：The Western blot and RT-PCR resulted that PD-L1 expression was decrease by C21 treatment in prostate cancer cells. On the other hand, PD-L1 expression was increased by ARB in LNCaP and PC3 cells. These results suggest that ARB may induce the function of immune check point inhibitors in prostate cancer cells. Next, we examined the influence of prorenin receptor and AT1 receptors on androgen receptor. We performed western blot and RT-PCR to examine the (p)RR expression in prostate cancer cells. Furthermore, we investigated the change of (p)RR by DHT treatment in LNCaP cells, which showed the increasing of (p)RR. Recently, cell membrane AR (mAR) has been recognized in prostate cancer cells. We will investigate the relationship between (p)RR and mAR.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：前立腺癌 レニン-アンジオテンシン系 prorenin receptor AT2レセプターリガンド PD-L1

1. 研究開始当初の背景

近年、転移性進行あるいは去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)に対する治療薬として、アピラテロンやエンザルタミドなどの新規ホルモン剤が開発され、全生存期間などの改善などは見られているが、ほとんどの症例は治療抵抗性となる。海外の観察研究において、高血圧併存のCRPC症例でAT1受容体ブロッカー(ARB)とアピラテロン併用の症例群が、他の降圧剤併用群に比べて優位に生存期間の延長を認めたとの報告があった。

以前より、私達はレニン-アンジオテンシン系(RAS)が前立腺癌の発症に関わり、ARBがCRPCに有効性を示す可能性を示してきた。興味あることに、ARBは前立腺癌細胞の増殖を抑制し、その機序の一つとしてアンドロゲン受容体(AR)の発現抑制によることをin vitroおよびin vivo系の実験で確認している。この研究では、CRPCにおける新規ホルモン剤とRASおよびARBの関与について、分子生物学的解析を行う。

2. 研究の目的

近年、転移性進行あるいは去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)に対する治療薬として、アピラテロンやエンザルタミドなどの新規ホルモン剤が開発され、全生存期間などの改善などは見られているが、ほとんどの症例は治療抵抗性となる。海外の観察研究において、高血圧併存のCRPC症例でAT1受容体ブロッカー(ARB)とアピラテロン併用の症例群が、他の降圧剤併用群に比べて優位に生存期間の延長を認めたとの報告があった。

以前より、私達はレニン-アンジオテンシン系(RAS)が前立腺癌の発症に関わり、ARBがCRPCに有効性を示す可能性を示してきた。興味あることに、ARBは前立腺癌細胞の増殖を抑制し、その機序の一つとしてアンドロゲン受容体(AR)の発現抑制によることをin vitroおよびin vivo系の実験で確認している。この研究では、CRPCにおける新規ホルモン剤とRASおよびARBの関与について、分子生物学的解析を行う。

3. 研究の方法

令和4年度に前立腺癌細胞において、アピラテロンやエンザルタミドなどのARAT剤投与によるAngIIレセプターのAT1およびAT2レセプターの発現変化を調べた。また、ARBあるいはAT2RリガンドのC21をARATと同時に投与して、細胞増殖の変化を調べた。さらに、前立腺癌細胞でC21を前立腺癌細胞に刺激、PD-L1発現の増減を調べた。

また、前立腺癌細胞におけるproRenin受容体((p)RR)とAT1Rのシグナル伝達からAR発現の影響について調べた。前立腺癌細胞における(p)RR発現を、RT-PCRやウェスタンブロット法で確認した。

4. 研究成果

ARBでLNCaPやPC3細胞を刺激すると、逆にPD-L1発現の上昇を認めた。ARBがPD-L1発現を亢進させることは、前立腺癌における免疫チェックポイント阻害剤の機能を促進する可能性を示していると推測した。前立腺癌細胞における(p)RR発現を、RT-PCRやウェスタンブロット法で確認したところ、ARBによって(p)RR発現の減少が見られた。LNCaP細胞をアンドロゲン(DHT)で刺激して(p)RR発現の変化をみると、ARBとは

逆に(p)RR 発現の亢進が確認された。

ARB が PD-L1 発現を亢進することは、免疫チェックポイント阻害剤(ICI)の有効性を誘導する可能性がある。前立腺癌は MSI-H の発現が高くなく、ICI が効きにくいといわれている。したがって、ARB による PD-L1 発現亢進は、抗腫瘍効果を有する ICI の適応を高める可能性があり、去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)の治療に有用であると考えられる。CRPC 治療は、ホルモン剤や化学療法などの併用だけでなく、ICI の併用が考慮されている。今後、ICI との併用が現実的になる場合、ARB 併用の抗腫瘍効果が期待できる。また、(p)RR 発現との関係を調べていくことは、新たな前立腺癌治療の開発に繋がる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 3件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Uemura H, Arai G, Uemura H, Suzuki H, Iijima K, Nishimura K, Fujii K, Hatayama T, Aoyama J, Deprince K, Lopez-Gitlitz A, McCarthy S, Larsen JS, Li J, Chi KN. | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer in the Japanese population: A subgroup analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 TITAN study. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Int J Urol. | 6. 最初と最後の頁 280-287 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iju.14447. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |
| 1. 著者名 Uemura H, Matsushima H, Kobayashi K, Mizusawa H, Nishimatsu H, Fizazi K, Smith M, Shore N, Tammela T, Tabata KI, Matsubara N, Iinuma M, Uemura H, Oya M, Momma T, Kawakita M, Fukasawa S, Kobayashi T, Kuss I, Le Berre MA, Snapir A, Sarapohja T, Suzuki K. | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Efficacy and safety of darolutamide in Japanese patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: a sub-group analysis of the phase III ARAMIS trial. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Int J Clin Oncol. | 6. 最初と最後の頁 578-590 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10147-020-01824-5. Epub 2020 Nov 23. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Kawahara T, Ito H, Uemura H. | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 The impact of smoking on male lower urinary tract symptoms (LUTS). | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Sci Rep | 6. 最初と最後の頁 20212 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-77223-7. PMID: 33214664 Free PMC article. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------|
| 1. 著者名 Uemura H, Koroki Y, Iwaki Y, Imanaka K, Kambara T, Lopez-Gitlitz A, Smith A, Uemura H. | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Skin rash following Administration of Apalutamide in Japanese patients with Advanced Prostate Cancer: an integrated analysis of the phase 3 SPARTAN and TITAN studies and a phase 1 open-label study. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 BMC Urol. | 6. 最初と最後の頁 139 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12894-020-00689-0. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Perez-Ruixo C, Ackaert O, Ouellet D, Chien C, Uemura H, Olmos D, Mainwaring P, Lee JY, Yu MK, Perez-Ruixo JJ, Smith MR, Small EJ | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Efficacy and Safety Exposure-Response Relationships of Apalutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Clin Cancer Res. | 6. 最初と最後の頁 4460-4467 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-20-1041. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Uemura H, Satoh T, Tsumura H, Arai G, Imanaka K, Shibayama K, Fujii K, Rooney B, Lopez-Gitlitz A, Espina B, Perez-Ruixo C, Small EJ, Smith M. | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Efficacy and safety of apalutamide in Japanese patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: a subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase-3 study. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Prostate Int. | 6. 最初と最後の頁 190-197 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pnrl.2020.05.002. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Chowdhury S, Oudard S, Uemura H, Joniau S, Pilon D, Lefebvre P, McQuarrie K, Liu J, Dearden L, Sermon J, Van Sanden S, Diels J, Hadaschik BA. | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 Matching-Adjusted Indirect Comparison of Health-Related Quality of Life and Adverse Events of Apalutamide Versus Enzalutamide in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Adv Ther. | 6. 最初と最後の頁 512-526 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12325-019-01157-4. Epub 2019 Dec 7. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Chowdhury S, Oudard S, Uemura H, Joniau S, Pilon D, Ladouceur M, Behl AS, Liu J, Dearden L, Sermon J, Van Sanden S, Diels J, Hadaschik BA. | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Apalutamide and Enzalutamide with ADT in the Treatment of Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Adv Ther. | 6. 最初と最後の頁 501-511 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12325-019-01156-5. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 (8) Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, De Porre P, Smith AA, Zhang K, Lopez-Gitlitz A, Smith MR | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Ann Onco | 6. 最初と最後の頁 1813-1820 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|--|------------------------|
| 1. 著者名 (4) Chowdhury S, Oudard S, Uemura H, Joniau S, Pilon D, Lefebvre P, McQuarrie K, Liu J, Dearden L, Sermon J, Van Sanden S, Diels J, Hadaschik BA. | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 Matching-Adjusted Indirect Comparison of Health-Related Quality of Life and Adverse Events of Apalutamide Versus Enzalutamide in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Adv Ther | 6. 最初と最後の頁 512-526. |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hiroji Uemura |
| 2. 発表標題 Efficacy and problem of abiraterone acetate for metastatic hormone naive; prostate cancer (mHNPC) |
| 3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hiroji Uemura |
| 2. 発表標題 Final survival results from SPARTAN, a Phase 3 study of apalutamide vs placebo in patients with non-metastatic prostate cancer |
| 3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 上村博司 |
| 2. 発表標題 非転移性去勢抵抗性前立腺癌における日本人患者のアンメットニーズに関する研究 |
| 3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 上村博司 |
| 2. 発表標題 前立腺癌薬物療法のパラダイムシフト |
| 3. 学会等名 第32回日本内分泌外科学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 上村博司 |
| 2. 発表標題 日本人の進行性前立腺癌患者においてアパルタミド投与後に見られた皮疹：SPARTAN, TITAN, PCR1008からの考察 |
| 3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 上村博司 |
| 2. 発表標題 骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌を対象とした多施設共同前向き観察研究 |
| 3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Uemura Hiroji |
| 2. 発表標題 A phase 2, open label, multi-arm study of TAS-115 for castration-resistant prostate cancer patients with bone metastases |
| 3. 学会等名 ASCO-GU2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 上村博司 |
| 2. 発表標題 泌尿器癌のプレジジョンメディシン |
| 3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 上村博司 |
| 2. 発表標題 転移性ホルモン感受性前立腺がんの治療戦略 |
| 3. 学会等名 第57回日本癌治療学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|