

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：24402

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18593

研究課題名（和文）ドセタキセル耐性を克服する去勢抵抗性前立腺癌に対する治療戦略

研究課題名（英文）Development of the new treatment for docetaxel resistant CRPC

研究代表者

加藤 実 (Kato, Minoru)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：30711684

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）：本研究ではAR-V7の発現とタキサン耐性の関連性について評価を行った。まずAR-V7を恒常的に発現しエンザルタミド耐性を示すCRPC細胞株LNCaP95からドセタキセル耐性を獲得したLNCaP95-DRを樹立した。LNCaP95-DRにおいてドセタキセルとカバジタキセル間に交差耐性を認め、AR-N末端標的薬のEPI-002は、LNCaP95-DRの細胞増殖を親株であるLNCaP95同等に抑制したことから、AR-N末端標的薬はエンザルタミド抵抗性かつタキサン抵抗性を示すCRPCに対する有効な治療法となり得る可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで去勢抵抗性前立腺癌に対して有効性を示す薬剤（エンザルタミド、アピラテロン、アバルタミド、ダロルタミド、ドセタキセル）がホルモン感受性のある転移性前立腺癌の治療に前倒し使用できるようになり、これまで以上に去勢抵抗性前立腺癌の治療は複雑化しつつある。初回治療の治療選択肢が増えた一方で、二次治療以降の治療薬は限定的であるため、新規治療薬の開発は非常に重要であることは言うまでもないが、本研究はこれまでに臨床応用されていない薬剤の未知の作用機序を明らかにした点で意義が大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we evaluated the association between AR-V7 expression and taxane resistance. First, LNCaP95-DR cells were established from LNCaP95, a CRPC cell line that constantly expresses AR-V7 and is resistant to enzalutamide, and have acquired docetaxel resistance. EPI-002 inhibited cell proliferation of LNCaP95-DR as well as that of the parental strain LNCaP95, suggesting that AR-N-terminus-targeted drugs may be an effective treatment for CRPCs that are both enzalutamide-resistant and taxane-resistant.

研究分野：泌尿器癌

キーワード：前立腺癌 アンドロゲン受容体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多くの前立腺癌はアンドロゲン除去療法を経て、いずれアンドロゲン除去療法に抵抗性を示す CRPC へと進展する。現在 CRPC に対する主な治療として、エンザルタミドやアピラテロンといった新規抗アンドロゲン剤およびドセタキセルやカバジタキセルを用いたタキサン系化学療法が選択肢として挙げられる。しかしながら CRPC に対する逐次療法について十分なエビデンスは存在せず、各薬剤の耐性獲得や交叉耐性機序の解明は CRPC の治療戦略を決定する上で極めて重要である。また薬剤耐性獲得後の CRPC に対して耐性機序を回避して作用する新規薬剤の開発が期待される。

2. 研究の目的

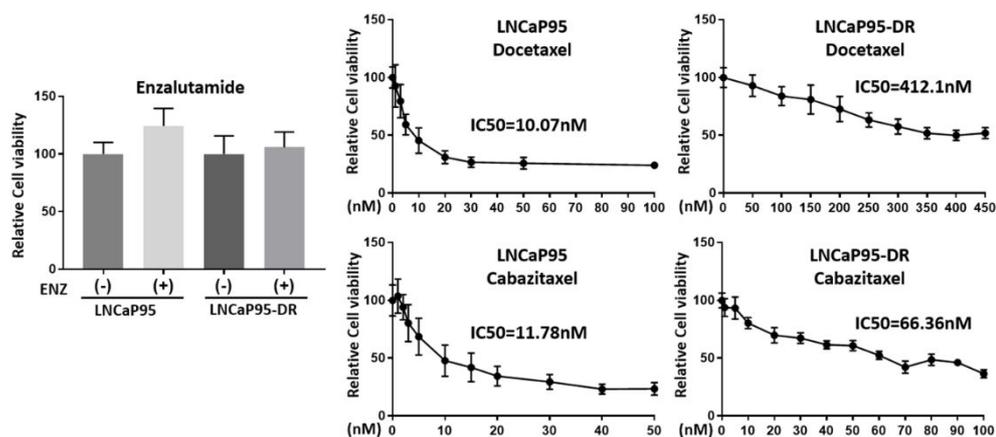
本研究では AR-V7 の発現とタキサン耐性の関連性について評価する。さらに新規抗アンドロゲン剤抵抗性かつタキサン抵抗性を示す CRPC に対する AR-N 末端標的薬 (EPI-002) の有効性を評価することを目的とした。

3. 研究の方法

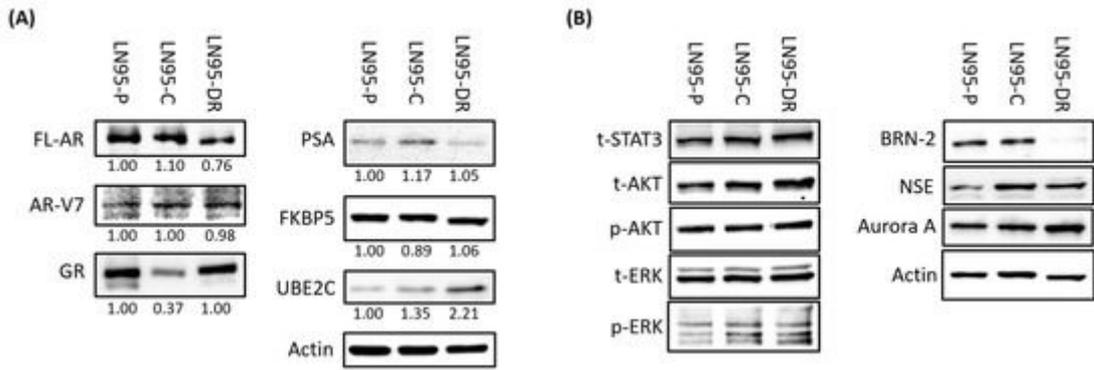
AR-V7 を恒常的に発現しエンザルタミド耐性を示す CRPC 細胞株 LNCaP95 をドセタキセル含有培地で長期培養することで、新たにタキサン耐性を獲得した LNCaP95-DR を樹立し、LNCaP95-DR に対するエンザルタミド、ドセタキセル、カバジタキセルの感受性を評価した。

4. 研究成果

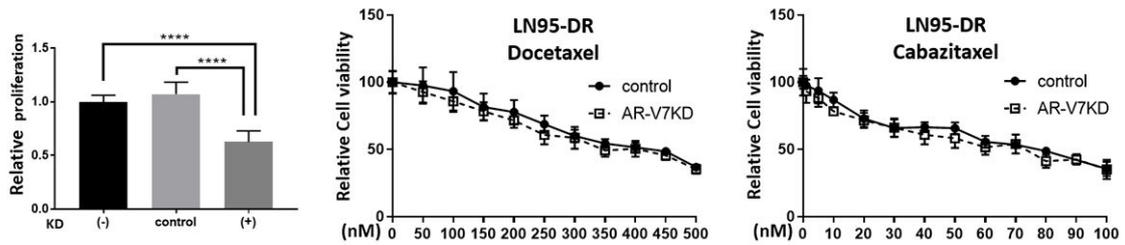
- 1) LNCaP95-DR はエンザルタミドに対する耐性を維持しており、LNCaP95-DR においてドセタキセルとカバジタキセル間に交差耐性を認めた。



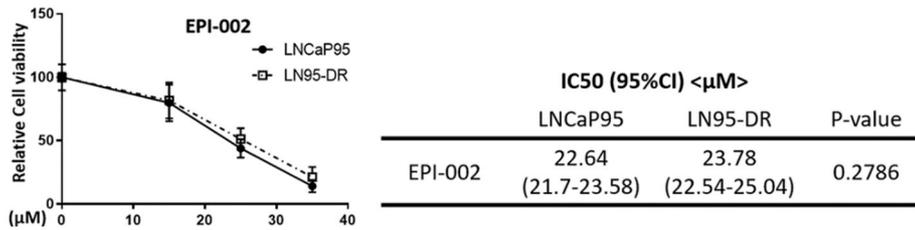
- 2) LNCaP95-DRはLNCaP95と比較してAR-V7関連遺伝子 (UBE2C、CDC20) 発現の上昇を認めた。



3) AR-V7 のノックダウンにより LNCaP95-DR の細胞増殖は抑制されたが、ドセタキセルおよびカバジタキセルの感受性は回復しなかった



4) AR-N 末端標的薬の EPI-002 は、LNCaP95-DR の細胞増殖を LNCaP95 同等に抑制した



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yasuomi Shimizu, Minoru Kato, Yuji Takeyama, Kosuke Hamada, Taro Iguchi, Satoshi Tamada, Tatsuya Nakatani
2. 発表標題 The effect of androgen receptor splice variant 7 on the growth of castration-resistant prostate cancer and the efficacy of taxane chemotherapy
3. 学会等名 ASCO-GU 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 保臣, 加藤 実, 武山 祐士, 仲谷 達也
2. 発表標題 P-glycoproteinおよびAndrogen Receptor Splice Variant 7を標的とした、ドセタキセル耐性CRPCに対する治療戦略
3. 学会等名 日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 保臣、加藤 実、武山 祐士、仲谷 達也
2. 発表標題 ABC1およびアンドロゲン受容体N末端を標的とした、ドセタキセル耐性CRPCに対する治療戦略
3. 学会等名 第28回 泌尿器科分子・細胞研究会
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
研究協力者	セイダー (SADAR)		

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			
カナダ	Genome Sciences Centre	BC Cancer Agency		