

自己評価報告書

平成23年 4月 1日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2011

課題番号：20390420

研究課題名（和文） 進行性前立腺癌に対する分子マーカーの同定と癌進展の分子機構の解明

研究課題名（英文） IDENTIFICATION OF MOLECULAR MARKERS FOR ADVANCED PROSTATE CANCER AND CLARIFICATION OF MOLECULAR MECHANISM DURING PROGRESSION OF PROSTATE CANCER

研究代表者

市川 智彦（ICHIKAWA TOMOHIKO）

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：20241953

研究分野：泌尿器科学

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：前立腺癌、染色体異常、CGH解析、Apolipoprotein C-1、マイクロアレイ解析、センダイウイルスベクター、樹状細胞療法、マイクロ RNA

1. 研究計画の概要

前立腺癌は、既に骨やリンパ節に転移しているような進行癌であっても内分泌療法を施行することにより軽快をみるが、その多くはやがて内分泌不応癌となり死に至る。現時点では内分泌不応癌に対する有効な治療法は確立されておらず、癌進展の分子機構の解明と治療法の確立が急務である。このような背景から、本研究では以下の点を明らかにすることを目的とする。

(1) 発癌から転移能獲得、内分泌不応性に至る分子機構に関連する分子マーカーをヒト臨床検体、前立腺癌細胞、ラット前立腺癌モデルを用いて同定する。

(2) 候補として同定した分子マーカーの解析を進め臨床上の意義を明らかにする。

(3) 新規治療法の開発に関する基礎実験を行い、臨床応用の可能性を明らかにする。

2. 研究の進捗状況

(1) 分子マーカーの同定では以下の進捗があった。

① 前立腺癌手術標本の解析では、染色体CGH解析により、多病巣性に発癌する前立腺癌はそれぞれ独立して染色体異常が蓄積し増殖・進展していることを明らかにし論文として報告した。また、マイクロアレイ解析を行い、癌組織において5倍以上の発現増強あるいは5分の1以下の発現減弱を呈した遺伝子のパターンから、前者では5つ、後者で

は8つの機能的ネットワークが存在することを明らかとし論文として発表した。

② 内分泌療法抵抗性患者の血清について SELDI-TOF MS システムを用いて解析し、病状の進行とともに変化するマーカーとして Apolipoprotein C-I を同定し論文として発表した。

③ ヒト 8p21-12 上の転移抑制候補遺伝子の発現ベクターを導入したラット前立腺癌細胞株では、宿主の染色体にも数的異常や構造異常が生じており、このモデルを用いた分子マーカーの同定には限界があることが明らかとなった。

(2) (1)②で同定した Apolipoprotein C-I が血清中のマーカーとして期待できることを論文として発表した。また、最近注目されているマイクロ RNA の1つである miR-145 について臨床上の意義を解析した。miR-145 がアクチン結合タンパクの1つである fascin homolog 1 (FSCN1) を直接制御することによりヒト前立腺癌細胞株である PC3 と DU145 の増殖、遊走、浸潤を抑制することを明らかにし、論文として報告した。

(3) 進行前立腺癌に対する新規治療法の確立を目指して、センダイウイルスベクター活性化樹状細胞療法について解析した。この樹状細胞療法はマウスならびにラットの前立腺癌実験モデルの肺転移を抑制した。マウスモデルにおける転移抑制ではNK細胞活性が重要でありまた CD4 陽性細胞も関与していることも明らかにし、論文として発表した。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由)

ラット前立腺癌モデルを用いた分子マーカーの同定はその手法の限界が明らかとなったが、ヒト臨床検体を用いた分子マーカーの同定は順調に進展し、患者血清から SELDI-TOF MS システムを用いて Apolipoprotein C-1 を同定することができた。最近注目されているマイクロ RNA についての解析にも着手することができ、前立腺癌進展の分子機構の解明につながる発見もできた。さらに、動物モデルを用いた新規治療法確立の基礎実験まで着手することができ、センダイウイルスベクター活性化樹状細胞療法の有効性を示すことができた。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 前立腺癌において特異的に変化している機能的ネットワークから分子マーカーとしての候補遺伝子を同定する。進行前立腺癌の患者血清における既知の血清マーカーについて解析し、前立腺癌の予後を推測するマーカーとしての可能性を解析する。

(2) (1)で同定した分子マーカーの臨床検体における解析を進め、臨床上の意義を明らかとする。前立腺癌におけるマイクロ RNA の解析を進め、前立腺癌進展の分子機構の解明につなげる。

(3) センダイウイルスベクター活性化樹状細胞療法のみでなく、(2)で解析した分子マーカーに関連した診断や治療法の確立などの臨床応用に向けた研究を進展させる。

5. 代表的な研究成果

(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 21 件)

- ① Kato T, Ueda Y, Kinoh H, Yoneyama Y, Matsunaga A, Komaru A, Harada Y, Suzuki H, Komiya A, Shibata S, Hasegawa M, Hayashi H, Ichikawa T, Yonemitsu Y. RIG-I helicase-independent pathway in sendai virus-activated dendritic cells is critical for preventing lung metastasis of AT6.3 prostate cancer. *Neoplasia* 12(11):906-14,2010. 査読有
- ② Yamamoto-Ishikawa K, Suzuki H, Nezu M, Kamiya N, Imamoto T,

Komiya A, Sogawa K, Tomonaga T, Nomura F, Ichikawa T. The isolation and identification of apolipoprotein C-I in hormone-refractory prostate cancer using surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Asian J Androl* 11(3):299-307,2009. 査読有

- ③ Komaru A, Ueda Y, Furuya A, Tanaka S, Yoshida K, Kato T, Kinoh H, Harada Y, Suzuki H, Inoue M, Hasegawa M, Ichikawa T, Yonemitsu Y. Sustained and NK/CD4+ T cell-dependent efficient prevention of lung metastasis induced by dendritic cells harboring recombinant sendai virus. *J Immunol* 183(7):4211-4219, 2009. 査読有
- ④ Endo T, Uzawa K, Suzuki H, Tanzawa H, Ichikawa T. Characteristic gene expression profiles of benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Int J Oncol* 35(3):499-509,2009. 査読有
- ⑤ Kobayashi M, Ishida H, Shindo T, Niwa S, Kino M, Kawamura K, Kamiya N, Imamoto T, Suzuki H, Hirokawa Y, Shiraiishi T, Tanizawa T, Nakatani Y, Ichikawa T. Molecular analysis of multifocal prostate cancer by comparative genomic hybridization. *Prostate* 68(16):1715-1724,2008. 査読有

[学会発表] (計 1 件)

- ① Ichikawa T, et al. Testosterone, Androgen Receptor, and Prostate Cancer. 5th Congress of Asia Pacific Society for the Study of Aging Male. 2009年10月17日、大阪国際会議場 (大阪府)