

平成22年3月31日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20791112
 研究課題名 (和文) マウスモデルを用いたバルプロ酸による前立腺癌予防、治療に関する研究
 研究課題名 (英文) Chemoprevention and chemotherapy for prostate cancer mouse model with valproic acid
 研究代表者
 大仁田 亨 (ONITA TORU)
 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
 研究者番号：50452850

研究成果の概要 (和文)：前立腺癌に対するバルプロ酸の効果を検討する目的で、前立腺癌発症後の前立腺癌マウスモデルにバルプロ酸を投与し、摘出した前立腺とバルプロ酸非投与マウスの前立腺を比較した。しかし、明らかな腫瘍縮小は確認できず、投与するバルプロ酸の濃度を上げるなど行うも、やはり腫瘍縮小効果は確認できなかった。

研究成果の概要 (英文)：The purpose of this study was to evaluate the efficacy of valproic acid to prostate cancer. Valproic acid was administered to the prostate cancer mouse models and compared the removed prostate with the prostate removed from control mice. But no difference was found between these two groups both macroscopically and microscopically.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：前立腺癌

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、マウスモデル、バルプロ酸

1. 研究開始当初の背景

共同研究施設であるウエスタンオンタリオ大学 (カナダ) 外科学講座で、前立腺分泌蛋白である prostate secretory protein of 94 amino acids (PSP94) 遺伝子のプロモーター

／エンハンサー領域と発癌遺伝子である SV40T 抗原を用いて、前立腺癌を発症するノックインマウス (PSP-KIMAP) が作製された。このマウスはヒト前立腺癌ときわめて類似した経過をたどるという特徴をもっているため、このマウスに薬剤を投与すること

による前立腺癌の化学予防、治療に関する実験が可能であると考えた。

バルプロ酸は、抗てんかん薬として臨床で用いられているが、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害作用による抗腫瘍効果が期待されており、最近では、前立腺癌細胞株であるPC-3, DU-145 に対する増殖抑制効果が報告されている。

2. 研究の目的

前立腺癌マウスモデル(PSP-KIMAP)にバルプロ酸を投与し、バルプロ酸の前立腺癌増殖抑制効果および腫瘍縮小効果を検討するとともに、それに関与する遺伝子について検討する。

3. 研究の方法

(1)バルプロ酸による前立腺癌化学治療

①前立腺癌発症後のPSP-KIMAPにバルプロ酸を投与し、バルプロ酸投与後の各時期の前立腺組織を摘出し、バルプロ酸を投与していないマウス(コントロールマウス)の前立腺組織と比較(サイズ、組織型など)し、バルプロ酸の前立腺癌縮小効果を確認する。

②腫瘍縮小効果が認められた場合は、抗癌作用に関与する遺伝子の検索を免疫組織化学的手法などを用いて行う。

(2)バルプロ酸による前立腺癌化学予防

①性成熟後のPSP-KIMAPにバルプロ酸を投与し、各段階における前立腺組織を摘出し、同週齢のコントロールマウスの前立腺組織と比較し、前立腺癌発症の時期に差があるかを検討する。

②発癌抑制効果が認められた場合は、発癌抑制に関与する遺伝子について免疫組織化学的手法などを用いて検索する。

4. 研究成果

PSP-KIMAP を交配、継代させ、PCR によるスクリーニングで SV40T 抗原が導入されていることを確認し飼育した。52 週齢以降で組織学的に前立腺癌が発症しているのが確認できたため、まず 52 週齢以降のマウスに対し、飲水に混入させてバルプロ酸を投与し、2 週後、4 週後等一定期間が経過した後に前立腺を摘出し、コントロールマウスの前立腺と比較することにより前立腺癌発症後のバルプロ酸の治療効果を検討した。しかし、コントロール群と比較しても肉眼的にも組織学的にも明らかな腫瘍縮小効果を確認できなかった。飲水に混入するバルプロ酸の濃度を上げるなどしてさらに工夫を試みても、やはり目立った変化は認められなかった。変化が確認できた場合はバルプロ酸投与マウスとコントロールマウスの前立腺組織を用いてバルプロ酸により発現が抑制されるとされている遺伝子 (bc1-2, VEGF など) の発現の違いについて免疫組織化学的手法などを用いて検討していく予定としていたが、まだその段階に至っておらず、前立腺癌発症前のマウスを用いたバルプロ酸による化学予防の実験にも至ることができなかった。今後は、引き続き同様の実験を行い結果の再現性を確認していくとともに、別の薬剤を用いて同様の研究を試みるなど新たな実験計画をたてる予定としている。

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 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大仁田 亨 (ONITA TORU)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助
教
研究者番号 : 50452850

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :