

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月18日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390302

研究課題名（和文） 高脂肪・高カロリー食による泌尿器癌の進展の分子機構の解明と治療標的分子の同定

研究課題名（英文） Delineation of Molecular Mechanisms and Identification of Molecular Therapeutic Targets underlying Progression of Urologic Cancers Associated with High Fat or High Calorie Diet

研究代表者

羽瀨 友則（HABUCHI TOMONORI）

秋田大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00293861

研究成果の概要（和文）：近年の泌尿器癌（特に前立腺癌や腎細胞癌）の増加は著しい。原因として食生活の変化、特に高カロリー・脂肪食の影響が示唆されている。本研究では、実験動物、細胞生物学、分子疫学、臨床検体を用いた多方面からのアプローチにより、高カロリー・高脂肪食による泌尿器癌進展の分子機構を腫瘍微小環境にも注目しながら解明、標的分子を同定し、治療や予防への可能性を検討した（Prostate 2008, Carcinogenesis 2011, Nat Genet 2011, Prostate 2012, Nat Genet 2012, BMC Cancer 2013）。

研究成果の概要（英文）：Accumulating evidence suggests that dietary patterns including high-fat diet (HFD) and high-calorie diet (HCD) play an important role in progression of urologic malignancies such as prostate cancer and renal cell cancer. However, which of these diets have the greatest effect on tumor progression and its underlying mechanisms remains unclear. The purpose of this research project was to delineate molecular mechanisms and identify molecular therapeutic targets underlying progression of urologic cancers associated with high fat or high calorie diet.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
2011年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2012年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：医学

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：肥満、高脂肪食、前立腺癌、腎細胞癌、IGF-1

1. 研究開始当初の背景

| 近年の泌尿器癌（特に前立腺癌や腎細胞

癌)の増加は著しい。原因として食生活の変化、特に高カロリー・脂肪食の影響が示唆されている。その分子メカニズムや治療標的分子は未知の部分が多い。

2. 研究の目的

多方面からのアプローチにより、高カロリー・高脂肪食による泌尿器癌進展の分子機構を腫瘍微小環境にも注目しながら解明、標的分子を同定し、治療や予防への可能性を検討すること。

3. 研究の方法

(1) 高脂肪食下の前立腺癌進展に関わる下流分子を同定するために、LNCaPのXenograftモデルを用いて、高低の脂肪食下での腫瘍のマイクロアレイ mRNA 発現解析を行った。

(2) (1)で同定された、候補分子として、Fn14(TWEAKR)に焦点を絞り解析した。トランスフェクション、浸潤能、転移能、動物モデルや臨床検体での染色などにより、Fn14/TWEAK システムの前立腺癌進展における役割を調べた。

(3) LNCaPのXenograftモデルを用いて、高脂肪食、高カロリー食、標準食でXenograftの成長を調べた。その血清の解析を行い、進展に関与する分子を同定、解析した。

(4) 前立腺癌進展に関わる遺伝子を同定する目的で、転移性前立腺癌患者の予後に影響を与える一塩基遺伝子多型を包括的に解析した。国内や英国の研究グループに協力し、前立腺癌発症に関与するSNPアレイを用いて包括的遺伝子多型解析を行った。

4. 研究成果

(1) 高脂肪食下の前立腺癌進展に関わる下流分子として、高脂肪食下腫瘍で高発現する分子としてFn14を同定した。次にFn14/TWEAKシグナルが前立腺癌進展・浸潤に関与していること、臨床的にも根治手術後の再発とFn14の発現に相関があることを示した(Carcinogenesis 2011)。

(2) LNCaPのXenograftモデル—高脂肪食、高カロリー食、標準食との比較により高脂肪食が前立腺癌進展に重要であること、その血清の解析によりMCP-1/CCR2系が進展に重要であることを示した(Prostate 2012)。MCP-1/CCR2系のブロックにより進展が阻止されることから、前立腺癌の治療や進展阻止分子標的としてMCP-1/CCR2が有望であることを示した(Prostate 1012)。

(4) 前立腺癌進展に関わる一塩基遺伝子多型として、5つの遺伝子の多型やIGF-1遺伝子多型が予後に有意に影響を与えることを示した(BMC Cancer 2013, Genes Cancer 2013)。

国内や英国の研究グループに協力し、前立腺癌発症に関与する数個の一塩基遺伝子多

型を同定し、発表した(Nat Genet 2011, Nat Genet 2012)。

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 20 件)

① Tsuchiya N, Narita S, Inoue T, Saito M, Numakura K, Huang M, Hatakeyama S, Satoh S, Saito S, Ohyama C, Arai Y, Ogawa O, **Habuchi T**. Insulin-like growth factor-1 genotypes and haplotypes influence the survival of prostate cancer patients with bone metastasis at initial diagnosis. BMC Cancer. 2013 Mar 25;13(1):150.

② Akamatsu S, Takahashi A, Takata R, Kubo M, Inoue T, Morizono T, Tsunoda T, Kamatani N, Haiman CA, Wan P, Chen GK, Le Marchand L, Kolonel LN, Henderson BE, Fujioka T, **Habuchi T**, Nakamura Y, Ogawa O, Nakagawa H. Reproducibility, performance, and clinical utility of a genetic risk prediction model for prostate cancer in Japanese. PLoS One. 2012;7(10):e46454.

③ Amin Al Olama A, Kote-Jarai Z, Schumacher FR, Wiklund F, Berndt SI, Benlloch S, Giles GG, Severi G, Neal DE, Hamdy FC, Donovan JL, Hunter DJ, Henderson BE, Thun MJ, Gaziano M, Giovannucci EL, Siddiq A, Travis RC, Cox DG, Canzian F, Riboli E, Key TJ, Andriole G, Albanes D, Hayes RB, Schleutker J, Auvinen A, Tammela TL, Weischer M, Stanford JL, Ostrander EA, Cybulski C, Lubinski J, Thibodeau SN, Schaid DJ, Sorensen KD, Batra J, Clements JA, Chambers S, Aitken J, Gardiner RA, Maier C, Vogel W, Dörk T, Brenner H, **Habuchi T**, Ingles S, John EM, Dickinson JL, Cannon-Albright L, Teixeira MR, Kaneva R, Zhang HW, Lu YJ, Park JY, Cooney KA, Muir KR, Leongamornlert DA, Saunders E, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Guy M, Govindasami K, O'Brien LT, Wilkinson RA, Hall AL, Sawyer EJ, Dadaev T, Morrison J, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA, Khoo VS, Parker CC, Van As N, Woodhouse CJ, Thompson A, Dudderidge T, Ogden C, Cooper CS, Lophatonanon A, Southey MC, Hopper JL, English D, Virtamo J, Le Marchand L, Campa D, Kaaks R, Lindstrom S, Diver WR, Gapstur S,

Yeager M, Cox A, Stern MC, Corral R, Aly M, Isaacs W, Adolfsson J, Xu J, Zheng SL, Wahlfors T, Taari K, Kujala P, Klarskov P, Nordestgaard BG, Røder MA, Frikke-Schmidt R, Bojesen SE, Fitzgerald LM, Kolb S, Kwon EM, Karyadi DM, Orntoft TF, Borre M, Rinckleb A, Luedeke M, Herkommer K, Meyer A, Serth J, Marthick JR, Patterson B, Wokolorczyk D, Spurdle A, Lose F, McDonnell SK, Joshi AD, Shahabi A, Pinto P, Santos J, Ray A, Sellers TA, Lin HY, Stephenson RA, Teerlink C, Muller H, Rothenbacher D, Tsuchiya N, Narita S, Cao GW, Slavov C, Mitev V; The UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators/British Association of Urological Surgeons' Section of Oncology; The UK ProtecT Study Collaborators; The Australian Prostate Cancer Bioresource; The PRACTICAL Consortium, Chanock S, Gronberg H, Haiman CA, Kraft P, Easton DF, Eeles RA. A meta-analysis of genome-wide association studies to identify prostate cancer susceptibility loci associated with aggressive and non-aggressive disease. *Hum Mol Genet.* 2013 Jan 15;22(2):408-415.

④ Huang M, Narita S, Numakura K, Tsuruta H, Saito M, Inoue T, Horikawa Y, Tsuchiya N, Habuchi T. A high-fat diet enhances proliferation of prostate cancer cells and activates MCP-1/CCR2 signaling. *Prostate.* 2012 Dec 1;72(16):1779-88.

⑤ Akamatsu S, Takata R, Haiman CA, Takahashi A, Inoue T, Kubo M, Furihata M, Kamatani N, Inazawa J, Chen GK, Le Marchand L, Kolonel LN, Katoh T, Yamano Y, Yamakado M, Takahashi H, Yamada H, Egawa S, Fujioka T, Henderson BE, Habuchi T, Ogawa O, Nakamura Y, and Nakagawa H. Common variants at *11q12*, *10q26* and *3p11.2* are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese. *Nat Genet.* 2012 Feb 26;44(4):426-9

⑥ Inoue T, Matsuura K, Yoshimoto T, Nguyen LT, Tsukamoto Y, Nakada C, Hijiya N, Narimatsu T, Nomura T, Sato F, Nagashima Y, Kashima K, Hatakeyama S, Ohyama C, Numakura K, Habuchi T, Nakagawa M, Seto M, Mimata H, Moriyama M. Genomic profiling of renal cell

carcinoma in patients with end-stage renal disease. *Cancer Sci.* 2012 Mar;103(3):569-76.

⑦ Huang M, Narita S, Tsuchiya N, Ma Z, Numakura K, Obara T, Tsuruta H, Saito M, Inoue T, Horikawa Y, Satoh S, Habuchi T. Overexpression of Fn14 promotes androgen-independent prostate cancer progression through MMP-9 and correlates with poor treatment outcome. *Carcinogenesis.* 2011 Nov;32(11):1589-96

⑧ Kote-Jarai Z, Olama AA, Giles GG, Severi G, Schleutker J, Weischer M, Campa D, Riboli E, Key T, Gronberg H, Hunter DJ, Kraft P, Thun MJ, Ingles S, Chanock S, Albanes D, Hayes RB, Neal DE, Hamdy FC, Donovan JL, Pharoah P, Schumacher F, Henderson BE, Stanford JL, Ostrander EA, Sorensen KD, Dörk T, Andriole G, Dickinson JL, Cybulski C, Lubinski J, Spurdle A, Clements JA, Chambers S, Aitken J, Gardiner RA, Thibodeau SN, Schaid D, John EM, Maier C, Vogel W, Cooney KA, Park JY, Cannon-Albright L, Brenner H, Habuchi T, Zhang HW, Lu YJ, Kaneva R, Muir K, Benlloch S, Leongamornlert DA, Saunders EJ, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Guy M, O'Brien LT, Wilkinson RA, Hall AL, Sawyer EJ, Dadaev T, Morrison J, Dearnaley DP, Horwich A, Huddart RA, Khoo VS, Parker CC, Van As N, Woodhouse CJ, Thompson A, Christmas T, Ogden C, Cooper CS, Lophatonanon A, Southey MC, Hopper JL, English DR, Wahlfors T, Tammela TL, Klarskov P, Nordestgaard BG, Røder MA, Tybjærg-Hansen A, Bojesen SE, Travis R, Canzian F, Kaaks R, Wiklund F, Aly M, Lindstrom S, Diver WR, Gapstur S, Stern MC, Corral R, Virtamo J, Cox A, Haiman CA, Le Marchand L, Fitzgerald L, Kolb S, Kwon EM, Karyadi DM, Orntoft TF, Borre M, Meyer A, Serth J, Yeager M, Berndt SI, Marthick JR, Patterson B, Wokolorczyk D, Batra J, Lose F, McDonnell SK, Joshi AD, Shahabi A, Rinckleb AE, Ray A, Sellers TA, Lin HY, Stephenson RA, Farnham J, Muller H, Rothenbacher D, Tsuchiya N, Narita S, Cao GW, Slavov C, Mitev V; The UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators/British Association of Urological Surgeons' Section of Oncology; The UK ProtecT Study Collaborators, The

Australian Prostate Cancer BioResource; The PRACTICAL Consortium, Easton DF, Eeles RA. Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study. *Nat Genet.* 2011 Jul 10;43(8):785-91.

⑨ Tsuboi S, Sutoh M, Hatakeyama S, Hiraoka N, **Habuchi T**, **Horikawa Y**, Hashimoto Y, Yoneyama T, Mori K, Koie T, Nakamura T, Saitoh H, Yamaya K, Funyu T, Fukuda M, Ohyama C. A Novel Strategy for Evasion of NK Cell Immunity by Tumours Expressing Core2 O-glycans. *EMBO J.* 2011 Jun 28;30(15):3173-85

⑩ Narita S, **Tsuchiya N**, Yuasa T, Maita S, Obara T, Numakura K, Tsuruta H, Saito M, Inoue T, Horikawa Y, Satoh S, **Habuchi T**. Outcome, clinical prognostic factors and genetic predictors of adverse reactions of intermittent combination chemotherapy with docetaxel, estramustine phosphate and carboplatin for castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2012 Jun;17(3):204-11.

⑪ Maita S, **Yuasa T**, **Tsuchiya N**, Mitobe Y, Narita S, Horikawa Y, Hatake K, Fukui I, Kimura S, Maekawa T, **Habuchi T**. Antitumor effect of sunitinib against skeletal metastatic renal cell carcinoma through inhibition of osteoclast function. *Int J Cancer.* 2012 Feb 1;130(3):677-84.

⑫ Kawata N, **Tsuchiya N**, Horikawa Y, Inoue T, Tsuruta H, Maita S, Sato S, Mitobe Y, Narita S, **Habuchi T**. Two survivin polymorphisms are cooperatively associated with bladder cancer susceptibility. *Int J Cancer.* 2011 Oct 15;129(8):1872-80.

⑬ Ma Z, **Tsuchiya N**, Yuasa T, Huang M, Obara T, Narita S, Horikawa Y, Tsuruta H, Saito M, Satoh S, Ogawa O, **Habuchi T**. Clinical significance of polymorphism and expression of chromogranin a and endothelin-1 in prostate cancer. *J Urol.* 2010 Sep;184(3):1182-8

⑭ **Tsuchiya N**, Narita S, Kumazawa T, Inoue T, Ma Z, Tsuruta H, Saito M, Horikawa Y, Yuasa T, Satoh S, Ogawa O, **Habuchi T**. Clinical

significance of a single nucleotide polymorphism and allelic imbalance of matrix metalloproteinase-1 promoter region in prostate cancer. *Oncol Rep.* 2009 Sep;22(3):493-9.

⑮ Wang W, **Yuasa T**, **Tsuchiya N**, Ma Z, Maita S, Narita S, Kumazawa T, Inoue T, Tsuruta H, **Horikawa Y**, Saito M, Hu W, Ogawa O, **Habuchi T**. The novel tumor-suppressor Mel-18 in prostate cancer: Its functional polymorphism, expression, and clinical significance. *Int J Cancer.* 2009 Dec 15;125(12):2836-43.

⑯ **Yuasa T**, Sato K, Ashihara E, Takeuchi M, Maita S, Tsuchiya N, **Habuchi T**, Maekawa T, Kimura S. Intravesical administration of gammadelta T cells successfully prevents the growth of bladder cancer in the murine model. *Cancer Immunol Immunother.* 2009 Apr;58(4):493-502.

⑰ Ma Z, **Tsuchiya N**, **Yuasa T**, Inoue T, Kumazawa T, Narita S, **Horikawa Y**, Tsuruta H, Obara T, Saito M, Satoh S, Ogawa O, **Habuchi T**. Polymorphisms of fibroblast growth factor receptor 4 have association with the development of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia and the progression of prostate cancer in a Japanese population. *Int J Cancer.* 2008 Aug 28;123(11):2574-2579.

⑱ Wang W, **Yuasa T**, **Tsuchiya N**, Maita S, Kumazawa T, Inoue T, Saito M, Ma Z, Obara T, Tsuruta H, Satoh S, **Habuchi T**. Bone mineral density in Japanese prostate cancer patients under androgen-deprivation therapy. *Endocr Relat Cancer.* 2008 Dec;15(4):943-52

⑲ Terada N, **Tsuchiya N**, Ma Z, Shimizu Y, Kobayashi T, Nakamura E, Kamoto T, **Habuchi T**, Ogawa O. Association of genetic polymorphisms at 8q24 with the risk of prostate cancer in a Japanese population. *Prostate.* 2008 Nov 1;68(15):1689-95.

⑳ Narita N, **Yuasa T**, **Tsuchiya N**, Kumazawa T, Narita S, Inoue T, Ma Z, Saito M, Horikawa Y, Satoh S, Ogawa O, **Habuchi T**. A genetic polymorphism of the osteoprotegerin gene is associated with an increased risk of advanced prostate cancer. *BMC Cancer.* 2008 Aug 6;8:224.

〔学会発表〕（計 8 件）

- ① Narita, S., Numakura, K., Obara, T., Tsuruta, H., Saito, M., Horikawa, Y., Tsuchiya, N., Habuchi, T. (2010) GENETIC POLYMORPHISM INFLUENCES INDIVIDUAL VARIATIONS IN SERUM TESTOSTERONE LEVELS IN PROSTATE CANCER PATIENTS TREATED WITH ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY. The 105th Annual Meeting of the American Urological Association, May, San Francisco, USA
- ② Tsuchiya, N., Narita, S., Ma, Z., Horikawa, Y., Tsuruta, H., Numakura, K., Saito, M., Satoh, S., Inoue, T., Ogawa, O., Habuchi, T. (2010) INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-I (IGF-I) POLYMORPHISMS PREDICT THE SURVIVAL OF PROSTATE CANCER PATIENTS WITH BONE METASTASIS AT INITIAL PRESENTATION. The 105th Annual Meeting of the American Urological Association, May, San Francisco, USA
- ③ Mingguo, H., Narita, S., Ma, Z., Numakura, K., Obara, T., Tsuruta, H., Saito, M., Horikawa, Y., Tsuchiya, N., Habuchi, T. (2010) TWEAK-FN14 SIGNALING REGULATES ANDROGEN-INDEPENDENT PROSTATE CANCER CELL INVASIVENESS AND CORRELATES WITH POOR PATIENT OUTCOME. The 105th Annual Meeting of the American Urological Association, May, San Francisco, USA
- ④ Tsuchiya, N., Matsui, S., Narita, S., Inoue, T., Numakura, K., Horikawa, Y., Hatakeyama, S., Ogawa, O., Arai, Y., Saito, S., Ohyama, C., Habuchi, T. (2011) Prediction of Survival in Metastatic Prostate Cancer Patients by SNP Array Analysis of Cancer-Associated Genes. The 106th Annual Meeting of the American Urological Association, May, Washisnton DC, USA
- ⑤ Huang, M., Narita, S., Numakura, K., Tsuruta, H., Saito, M., Inoue, T., Horikawa, Y., Tsuchiya, N., Habuchi, T. (2011) Prostate cancer progression under high fat diet is enhanced by the MCP-1/CCR2 signaling. . The 106th Annual Meeting of the American Urological Association, May, Washisnton DC, USA
- ⑥ Chiba, S., Horaikawa, Y., Maita, S., Numakura, K., Obara, T., Inoue, T., Narita, S., Tsuchiya, N., Satoh, S. and Habuchi, T. (2012) Functional mononucleotide repeats in the HGF promoter are associated with bladder cancer progression. The 107th annual meeting of the

American Urological Association, May, Atlanta, USA

⑦ Kanda, S., Tsuchiya, N., Kou, M., Chiba, S., Satoyoshi, K., Maita, S., Numakura, K., Obara, T., Inoue, T., Narita, S., Horikawa, Y., Satoh, S. and Habuchi, N. (2012) Functional genetic polymorphisms in the CYP19 gene decrease the risk of prostate cancer and alter the response to androgen deprivation therapy. The 107th annual meeting of the American Urological Association, May, Atlanta, USA

⑧ Huang, M., Narita, S., Maita, S., Numakura, K., Obara, T., Inoue, T., Horikawa, Y., Satoh, S. and Habuchi, T. (2012) Stimulation of macrophage inhibitory cytokine-1 by palmitic acid activates prostate cancer cell invasiveness. The 107th annual meeting of the American Urological Association, May, Atlanta, USA

〔図書〕（計 2 件）

① Habuchi, T. (2011) Prognostic Markers for Bladder Cancer. In: "Bladder Tumors: Molecular Aspects and Clinical Management. Humana Press, Springer US, New York, pp.139-163.

② Habuchi, T. and Kakizoe, T. (2011) Clonality of Multifocal Urothelial Cancer and Field Cancerization. In: Field Cancerization- Basic science and clinical applications- , Nova Science Publishers, Inc. New York pp.295-315 (Chapter 16).

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称：前立腺癌の予後の予測方法

発明者：羽瀨友則、土谷順彦

権利者：国立大学法人秋田大学

種類：特許

番号：PF000464-PCT

出願年月日：平成 24 年

国内外の別：国際

○取得状況（計 1 件）

名称：前立腺癌の予後の予測方法

発明者：羽瀨友則、土谷順彦

権利者：国立大学法人秋田大学

種類：特許

番号：特願 2011-186698

取得年月日：平成 25 年 3 月 14 日（公開）

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.akita-u.ac.jp/~hinyoki/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

羽瀧友則 (HABUCHI TOMONORI)
秋田大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：00293861

(2) 研究分担者

大山 力 (OHYAMA CHIKARA)
弘前大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80282135

土谷順彦 (TSUCHIYA NORIHIKO)
秋田大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：70282176

湯浅 健 (YUASA TAKESHI)
財団法人癌研究会・附属病院化学療法科
研究者番号：00314162

南條 博 (NANJO HIROSHI)
秋田大学・医学部・教授
研究者番号：70250892

(平成 24 年 3 月 31 日まで)
堀川洋平 (HORIKAWA YOHEI)
秋田大学・医学部・講師
研究者番号：40361232

(3) 連携研究者

無し