

令和 7 年 4 月 30 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2022～2024

課題番号：22K09447

研究課題名（和文）生活習慣による代謝物プロファイル変化を介する前立腺癌の増殖制御

研究課題名（英文）Lifestyle-induced metabolite profile changes regulate prostate cancer growth

研究代表者

波多野 浩士（Hatano, Koji）

大阪大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：60762234

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：前立腺癌の発がんと進展には生活習慣が大きく関与する。申請者らはPten遺伝子を前立腺特異的にノックアウトした前立腺癌発症マウスを用いて、生活習慣による前立腺癌の増殖メカニズムの解明を進めている。本研究では、腫瘍内の代謝物プロファイルに着目して検討した。前立腺癌の増殖が促進する高脂肪食摂取マウスでは、One-Carbon経路が活性化することを発見した。一方、マウスに運動介入を行ったところ、前立腺癌の縮小とKi-67陽性率の低下を認めた。運動により腫瘍内のアルギニン代謝が大きく変化した。本研究の成果は、生活習慣による代謝物プロファイル変化を介する前立腺癌の増殖制御メカニズムを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦では人口の高齢化が進んでおり、前立腺癌の罹患数および死亡数の増加が社会的な問題となっている。科学的根拠に基づくがん予防法を確立できれば、多くの人々が健康長寿を享受できる社会作りにつながる。疫学研究から、前立腺癌の発がんと進展には遺伝的素因に加えて生活習慣が大きく関与することが示された。高脂肪食を特徴とする欧米型の食生活や肥満は前立腺癌の進展につながる。一方、運動は前立腺癌の死亡リスクを低下させるが、そのメカニズムは未解明である。本研究では、生活習慣による代謝物プロファイル変化を介する前立腺癌の増殖制御メカニズムを明らかにした。本研究の成果は、新たな前立腺がん予防法の確立に向けた基盤となる。

研究成果の概要（英文）：In addition to genetic predisposition, lifestyle plays a major role in the development and progression of prostate cancer. Epidemiological studies have identified obesity and a high-fat diet as factors that promote prostate cancer, and exercise as a factor that can be protective. We have been investigating the mechanism of lifestyle-induced prostate cancer growth using prostate cancer mice model with prostate-specific knockout of the Pten gene. In this study, we focused on metabolite profiles in tumors. We found that the One-Carbon pathway was activated in mice fed a high-fat diet, which promotes prostate cancer growth. On the other hand, when the mice were given an exercise intervention, they showed a reduction in prostate cancer and Ki-67 positivity. Exercise significantly altered arginine metabolism in tumors. The results of this study reveal a mechanism for the regulation of prostate cancer growth via lifestyle-induced changes in metabolite profiles.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：前立腺癌 生活習慣 メタボローム 運動 発癌

1. 研究開始当初の背景

人生 100 年時代の到来をむかえ高齢化が進むなか、前立腺癌の罹患数および死亡数の増加が世界的に懸念されている。前立腺癌は進展すると QOL の低下を招き、治療による副作用も懸念される。このような問題点を解決するために、科学的根拠に基づくがん予防は非常に重要な課題であり、より多くの人々が健康長寿を享受できる社会作りにつながる。ハワイに移住した日本人における前立腺癌罹患率の増加が報告されており、前立腺癌の発症・進展には遺伝的素因のみならず、食生活や運動習慣などの環境因子が大きく関与する。欧米型の食生活は動物性脂肪の過剰摂取と肥満を特徴としており、メタボリック症候群や癌を引き起こす。これまでに申請者らは、癌抑制遺伝子である *Pten* を前立腺特異的にノックアウトした前立腺癌発症マウスモデルを用いて、生活習慣による前立腺癌の増殖・進展への影響を検討してきた。マウスに高脂肪食を摂取させると、腸内細菌由来の代謝物や、免疫細胞を介する慢性炎症により前立腺癌の増殖が促進することを報告した。一方で、疫学研究から様々な癌腫において、適度な運動はがん発症リスクを低下させることが明らかとなった。前立腺癌の患者における疫学研究では、適度な運動は癌特異的死亡率の低下をもたらすことが報告されている。しかしながら、“なぜ適度な運動により前立腺癌の死亡リスクが低下するのか”、その詳細なメカニズムは未解明である。癌細胞は活発な増殖・転移能を獲得するために、正常細胞とは異なる代謝活動を行うことが知られている。この現象は代謝リプログラミングと総称され、癌細胞の生存・分裂に必要なエネルギー産生やタンパク質・核酸などの供給に重要である。本研究では生活習慣による前立腺癌の代謝リプログラミングを解明し、がんの増殖を制御する代謝物を同定する。

2．研究の目的

本研究では生活習慣への介入による代謝物プロファイル変化を解析し、前立腺癌の増殖・進展を制御する代謝物の同定と、そのメカニズムの解明を目的とする。

3．研究の方法

本研究では、前立腺癌発症モデルマウスとして前立腺特異的 *Pten* ノックアウトマウス(Pb-Cre+;Pten^{fl/fl})を用いる。本マウスは自然発生の前立腺癌に近い特徴を有しており、免疫系の評価も可能である。5週齢より通常食もしくは高脂肪食を摂取させ、運動介入群では自発的回転かご運動を開始する。前立腺癌の増殖を有意にとらえることができる22週齢にて評価を行う。前立腺を採取し、重量とKi-67陽性率で癌の増殖・進展への影響を評価する。アンターゲットメタボローム解析にはイオンモビリティ-四重極-飛行時間型質量分析計Vion IMS QToF (Waters社)を用いる。ESI法にてイオン化を行い、正イオンおよび負イオンモードの測定を実施する。各ピークの質量電荷比(m/z)からデータベース(Human Metabolome Database、Metabolomics Workbench)を用いて代謝物の同定を行う。ターゲットメタボローム解析にはQtrap 6500 (Sciex社)によるLC/MS/MSを用いる。バイオインフォマティクス解析にはMetaboAnalystを用いる。本検討により、高脂肪食摂取群ではがん増殖促進性の代謝物を、運動群ではがん増殖抑制性の代謝物を探索・同定する。さらに申請者らの先行研究に準じて、16SリボソームRNA解析を用いた腸内細菌叢解析(MiSeq, illumina社)、質量分析による細菌代謝物解析(Acquity, Xevo, Waters社)、フローサイトメトリー・免疫染色により腫瘍免疫の評価を行う。前立腺組織からRNAを抽出しマイクロアレイや定量的PCRを行い、サイトカインおよび代謝関連遺伝子の評価を行う。マウスモデル、前立腺癌細胞株を用いて、同定した代謝物を投与もしくは阻害剤を用いて抑制し、前立腺癌の増殖・進展に与える影響を検討する。得られた結果から、生活習慣による代謝物プロファイル変化を介した前立腺癌の進展メカニズムを解明する。

4 . 研究成果

前立腺癌発症マウスに高脂肪食摂取もしくは運動による介入を行い、代謝物プロファイル変化を検討した。腫瘍の増大を認める高脂肪食群では通常食群と比較して腫瘍内のダイナミックな代謝物プロファイルの変化が生じており、One-Carbon 経路が活性化することを発見した。一方、マウスに運動による介入を行ったところ、前立腺癌の縮小を認め (27%縮小、 $p<0.01$)、腫瘍増殖を反映する Ki-67 陽性率は低下した。運動により腫瘍免疫や腸内細菌叢の変化が見られた。さらに、RNA seq およびメタボロームを統合解析したところ、運動により腫瘍内のアルギニン代謝が大きく変化することを発見した。アルギニンをオルニチンに変換する酵素である Arg1 の発現は運動により抑制されていた。本研究では、生活習慣による代謝物プロファイル変化を介する前立腺癌の増殖制御メカニズムを明らかにした。本研究の成果は、新たな前立腺がん予防法の確立に向けた基盤を構築する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tani Masaru, Hatano Koji, Yoshimura Akihiro, Horibe Yuki, Liu Yutong, Sassi Nesrine, Oka Toshiki, Okuda Yohei, Yamamoto Akinaru, Uemura Toshihiro, Yamamichi Gaku, Ishizuya Yu, Yamamoto Yoshiyuki, Kato Taigo, Kawashima Atsunari, Nonomura Norio	4. 巻 14
2. 論文標題 Cumulative incidence and risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw during long-term prostate cancer management	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13451
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-024-64440-7	査読の有無 無
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 Fujimoto Saizo, Hatano Koji, Banno Eri, et al	4. 巻 116
2. 論文標題 Comparative analysis of gut microbiota in hormone sensitive and castration resistant prostate cancer in Japanese men	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 462 ~ 469
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.16408	査読の有無 無
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 OKA TOSHIKI, HATANO KOJI, TANI MASARU, YOSHIMURA AKIHIRO, HORIBE YUKI, LIU YUTONG, SASSI NESRINE, OKUDA YOHEI, YAMAMOTO AKINARU, UEMURA TOSHIHIRO, YAMAMICHI GAKU, ISHIZUYA YU, YAMAMOTO YOSHIYUKI, KATO TAIGO, KAWASHIMA ATSUNARI, FUJITA KAZUTOSHI, NONOMURA NORIO	4. 巻 4
2. 論文標題 PSA Kinetics Affect Prognosis in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Diagnosis & Prognosis	6. 最初と最後の頁 706 ~ 714
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/cdp.10385	査読の有無 無
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 Wakamori Chisato, De Velasco Marco A., Sakai Kazuko, Kura Yurie, Matsushita Makoto, Fujimoto Saizo, Hatano Koji, Nonomura Norio, Fujita Kazutoshi, Nishio Kazuto, Uemura Hirotsugu	4. 巻 84
2. 論文標題 A cross species analysis of fecal microbiomes in humans and mice reveals similarities and dissimilarities associated with prostate cancer risk	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Prostate	6. 最初と最後の頁 1375 ~ 1386
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/pros.24776	査読の有無 無
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 Oka Toshiki, Hatano Koji, Okuda Yohei, Yamamoto Akinaru, Uemura Toshihiro, Yamamichi Gaku, Tomiyama Eisuke, Ishizuya Yu, Yamamoto Yoshiyuki, Kato Taigo, Kawashima Atsunari, Fujita Kazutoshi, Nonomura Norio	4. 巻 28
2. 論文標題 The presence of lymph node metastases and time to castration resistance predict the therapeutic effect of enzalutamide for castration-resistant prostate cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 427 ~ 435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-022-02288-5	査読の有無 無
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7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 波多野浩士, 友藤嘉彦, 松下慎, 岡利樹, 藤本西蔵, 秦淳也, 辻村晃, 小原航, 中村昇太, 植村天受, 岡田随象, 野々村祝夫, 藤田和利
2. 発表標題 前立腺癌のポリジェニックリスクスコアは腸内細菌叢のリポ多糖経路と関連する
3. 学会等名 第111回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Koji Hatano, Yoshihiko Tomofuji, Makoto Matsushita, Toshiki Oka, Daisuke Motooka, Saizo Fujimoto, Junya Hata, Akira Tsujimura, Wataru Obara, Shota Nakamura, Hirotsugu Uemura, Yukinori Okada, Norio Nonomura, Kazutoshi Fujita
2. 発表標題 Polygenetic risk score for prostate cancer is associated with lipopolysaccharide pathway in gut microbiome
3. 学会等名 2024 AUA Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Koji Hatano, Toshiki Oka, Takuji Yamada, Makoto Matsushita, Saizo Fujimoto, Junya Hata, Akira Tsujimura, Wataru Obara, Tetsuya Takao, Shingo Takada, Shinichi Yachida, Norio Nonomura, Kazutoshi Fujita, PROMISE-JAPAN Study Group
2. 発表標題 Analysis of gut microbiota profiles in patients with prostate cancer: PROMISE-JAPAN study
3. 学会等名 ASCO-GU 2025 (国際学会)
4. 発表年 2025年

1. 発表者名 波多野 浩士, 岡 利樹, 山田 拓司, 松下 慎, 藤本 西藏, 秦 淳也, 辻村 晃, 小原 航, 高田 晋呉, 高尾 徹也, 谷内田 真一, 野々村 祝夫, 藤田 和利
2. 発表標題 日本人の前立腺癌における腸内細菌叢プロファイルの検討: PROMISE-JAPANコホート研究
3. 学会等名 第112回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2025年

1. 発表者名 岡 利樹, 波多野浩士, 長谷拓明, Yutong Liu, 金城友紘, 谷 優, 石津谷祐, 林 拓自, 山本致之, 加藤大悟, 河嶋厚成, 辻川和丈, 野々村祝夫
2. 発表標題 Exercise inhibits prostate cancer progression by altering arginine metabolism in tumor microenvironment
3. 学会等名 第112回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2025年

1. 発表者名 金城友紘, 波多野浩士, 谷 優, Yutong Liu, 岡 利樹, 山本致之, 石津谷祐, 林 拓自, 加藤大悟, 河嶋厚成, 野々村祝夫
2. 発表標題 不飽和脂肪酸の摂取バランスによる前立腺癌の代謝物変化と増殖制御
3. 学会等名 第34回泌尿器科分子・細胞研究会
4. 発表年 2025年

1. 発表者名 谷 優, 波多野浩士, 岡 利樹, 石津谷祐, 林 拓自, 山本致之, 加藤大悟, 河嶋厚成, 森井英一, 野々村祝夫
2. 発表標題 肥満細胞欠損を有する前立腺癌自然発症モデルマウスの確立
3. 学会等名 第34回泌尿器科分子・細胞研究会
4. 発表年 2025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 分担 者	藤田 和利 (Fujita Kazutoshi) (50636181)	近畿大学・医学部・教授 (34419)	

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
---------	---------