

令和 6 年 5 月 14 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20959

研究課題名（和文）運動による代謝物の変化が前立腺癌の進展に及ぼす影響の検討

研究課題名（英文）Exercise-induced changes in metabolites on prostate cancer progression.

研究代表者

岡 利樹 (Oka, Toshiki)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：60964385

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：食生活の欧米化や高齢化などの影響を受けて前立腺癌の罹患率は増加傾向である。前立腺癌は生活習慣に大きく関係しており、適度な運動は前立腺癌の予後を改善させることが知られている。しかし、そのメカニズムは不明である。本研究では、運動が前立腺癌の進展に対して与える影響について前立腺癌モデルマウスを用いて検証し、特に運動による代謝物の変化に着目した。まず、前立腺癌モデルマウスを通常群および運動群に分けて22週齢まで飼育した。その結果、運動群では前立腺癌の有意な縮小を認めた。また、運動により前立腺癌組織中の代謝物のプロファイルが大きく変化していることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

疫学的に証明されていた運動による前立腺癌抑制効果を基礎実験において証明した当研究の意義は大きい。また、前立腺癌組織中の代謝物の変化を特定できたことの学術的意義も大きい。今後は変化した代謝物が、前立腺癌の進展に及ぼす影響について検証を行う。また、当該代謝物のバイオマーカーとしての利用や治療ターゲットとしての妥当性についても検証していく。

研究成果の概要（英文）：The incidence of prostate cancer is on the rise due to the westernization of diets and the aging of the population. Prostate cancer is largely related to lifestyle, and moderate exercise is known to improve the prognosis of prostate cancer. However, the mechanism is unknown.

In this study, we examined the effects of exercise on the progression of prostate cancer using mouse models of prostate cancer, with a particular focus on exercise-induced changes in metabolites. First, prostate cancer model mice were divided into normal and exercise groups and reared until 22 weeks of age. As a result, the exercise group showed a significant reduction in prostate cancer. We also found that the profile of metabolites in prostate cancer tissue was significantly changed by exercise.

研究分野：前立腺癌

キーワード：前立腺癌 運動

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

食生活の欧米化や高齢化などの影響を受けて前立腺癌の罹患率は増加傾向である。前立腺癌は生活習慣に大きく関係しており、高脂肪食は前立腺癌のリスク因子である。我々の研究室では、過去に前立腺癌モデルマウスを用いて高脂肪食が前立腺癌の進展に与える影響について検証してきた。一方、適度な運動は多くの癌において死亡率および癌特異的死亡率を低下させることが知られている。前立腺癌も例外でなく、前立腺癌患者において1週間に9mets-hours以上運動する群では、1週間9mets-hours未満の群より全死亡率が減少し(HR:0.67, 95%CI 0.56~0.82)、前立腺癌特異的死亡率も減少した(HR:0.65, 95%CI 0.43~1.00)。基礎実験においても、ヒト運動後血清が前立腺癌細胞株の増殖を抑制したという報告があり、運動は前立腺癌の進展を抑制する可能性が示唆されるが、そのメカニズムは明らかではない。

2. 研究の目的

癌細胞は高いエネルギー回転と急速な細胞増殖を支えるために細胞内代謝を変化させることが知られている。これは代謝リプログラミングと総称され、癌細胞の生存や分裂に必要なエネルギー産生やタンパク質・核酸の供給に必要である。一方で、運動は、全身および細胞内代謝に顕著な変化を誘発するエネルギー消費型の活動であり、運動により腫瘍内代謝が変化する可能性は十分に考えられる。すなわち、運動は代謝物の変化を介して前立腺癌の進展を抑制している可能性がある。そこで、運動が前立腺癌の進展に与える影響を、代謝物の変化に着目して検証することにした。

3. 研究の方法

前立腺癌モデルマウス(Pb-Cre+;Pten fl/fl)を用いる。(図1)5週齢のマウスを、通常食(CD)または高脂肪食群(HFD)、運動群とコントロール群の計4群に分けて22週齢まで飼育し、組織を採取する。運動が前立腺癌の進展に与える影響を、前立腺重量および前立腺癌組織中のKi-67陽性率にて評価する。さらに、運動による代謝物プロファイルの変化をメタボローム解析により検証する。

4. 研究成果

通常食を摂取したマウスにおいて、運動群では前立腺重量が25%縮小した。(p=0.008、図2)高脂肪食を摂取していたマウスにおいても、運動群では非運動群より有意に前立腺重量が低下した。(p=0.03)しかし、高脂肪食摂取群は個体差が大きく、統計学的有意性は通常食を摂取した群の方が高かった。また、前立腺癌組織中のKi-67陽性細胞率は運動により有意に低下していた。(通常群:16.5%、運動群:6.7%、p=0.026、図3)そして、運動により前立腺癌組織中の代謝物のプロファイルが大きく変化していることを見出した。今後は変化した代謝物が、前立腺癌の進展に及ぼす影響について検証を行う。また、当該代謝物のバイオマーカーとしての利用や治療ターゲットとしての妥当性についても検証していく。

図1

前立腺癌モデルマウス

Pb-Cre+;Pten(fl/fl)

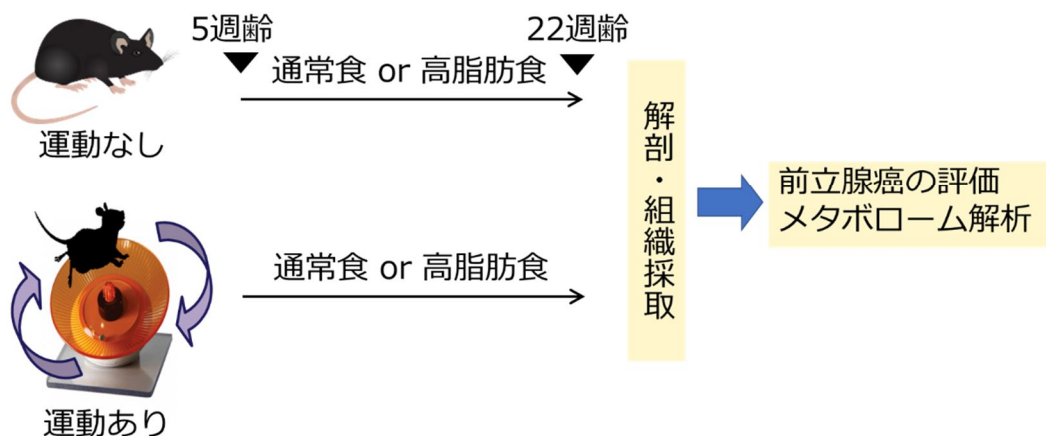


図 2

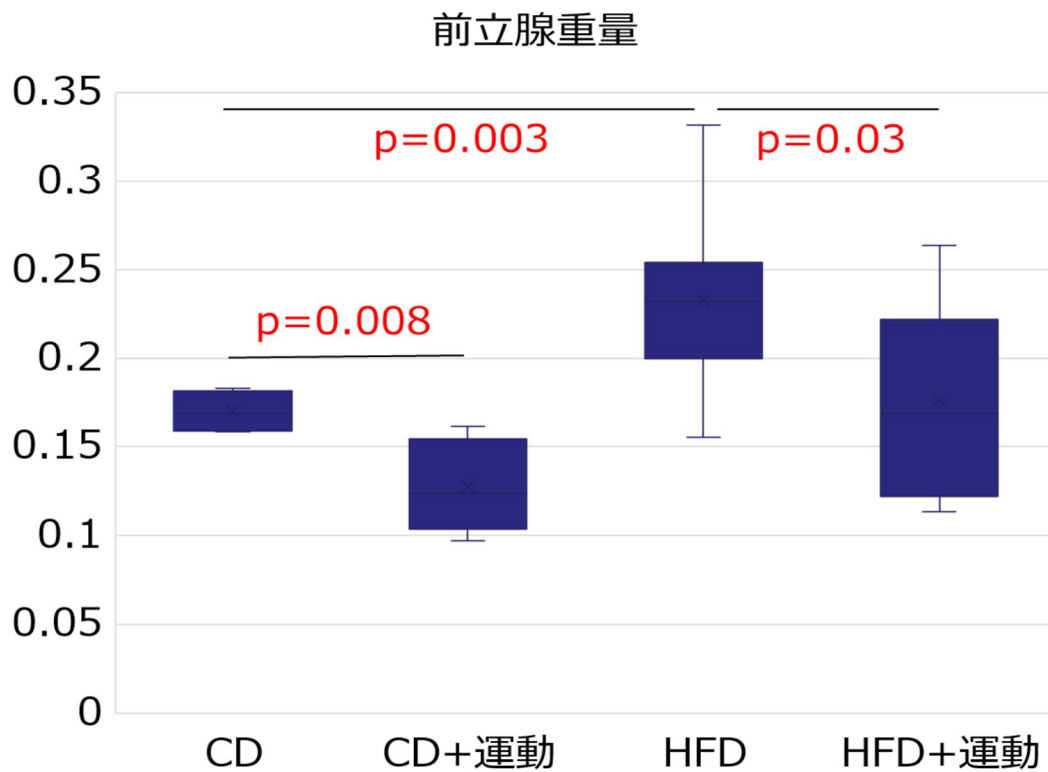
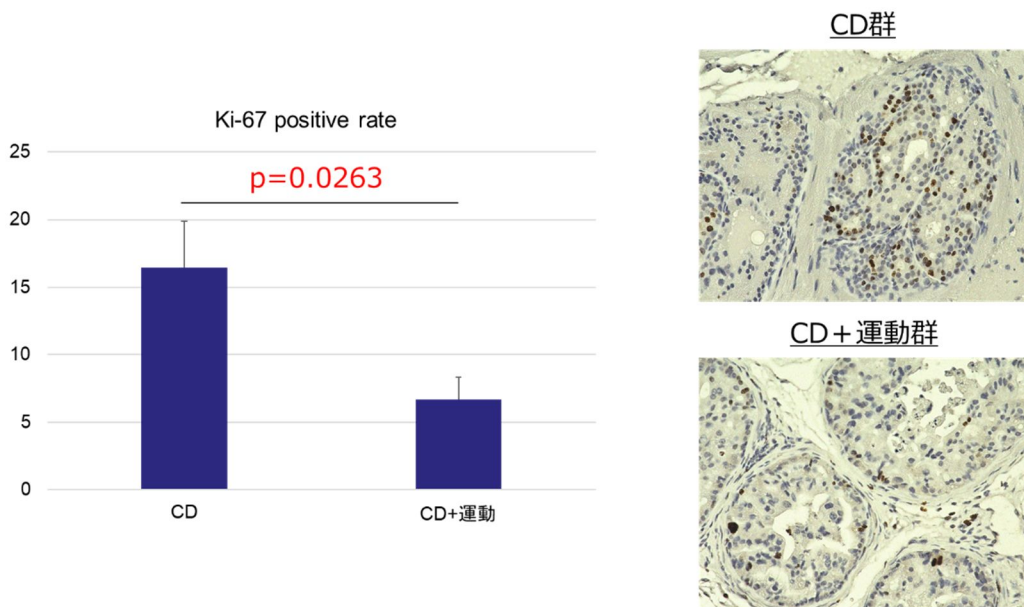


図 3



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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