

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 30 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861273

研究課題名(和文) 前立腺癌の上皮間葉転換と去勢抵抗性のクロストーク

研究課題名(英文) Crosstalk between epithelial-mesenchymal transition and castration resistance in prostate cancer

研究代表者

塩田 真己 (Shiota, Masaki)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20635445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、前立腺癌の上皮間葉転換と去勢抵抗性の相互関係の解明およびその治療応用を目指した。研究の結果、上皮間葉転換と去勢抵抗性の間には、Twist1転写因子/アンドロゲン受容体シグナルの干渉を通じた相互作用があり、上皮間葉転換シグナルを標的とした治療により、去勢抵抗性の獲得を防止出来る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to figure out the interaction between epithelial-mesenchymal transition and castration resistance, and to apply it to clinics. As a result, Twist1/androgen receptor signaling molecularly mediated crosstalk between epithelial-mesenchymal transition and castration resistance. As well, an inhibitor for epithelial-mesenchymal transition combined with androgen-deprivation therapy seems to be a promising therapeutic to prostate cancer.

研究分野：泌尿器腫瘍

キーワード：前立腺癌 去勢抵抗性 上皮間葉転換

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌の進展において、上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) および去勢抵抗性は、致命的なステップである。EMT の主制御因子である Twist1 が、アンドロゲン受容体 (androgen receptor, AR) の発現を制御することで、前立腺癌の進展に加え去勢抵抗性の獲得にも寄与していると考えられるが、その関係については、明らかではない。

2. 研究の目的

上記の背景に基づき、EMT と去勢抵抗性のクロストークの解明とその治療応用に焦点をあて本研究を行った。

3. 研究の方法

TGF- α 受容体発現前立腺癌細胞である 22Rv1 細胞やアンドロゲン依存性前立腺癌 LNCaP 細胞株を用いた。EMT 促進因子として TGF- α を、またその阻害剤として SB525334 を用いた。上記細胞株から高浸潤性株および去勢抵抗性株を樹立した。各種遺伝子発現は、Q-PCR 法およびウエスタンブロット法を用いた。

4. 研究成果

TGF- α 受容体発現前立腺癌細胞である 22Rv1 細胞に EMT 促進因子である TGF- α を添加し、Twist1 や AR の発現を検討したところ、Twist1 ならびに AR の発現の亢進を認めた。また、長期間 TGF- α 処理した 22Rv1 細胞は、浸潤能の亢進と共に、アンドロゲン除去下での細胞増殖の亢進を認め、去勢抵抗性の獲得が確認された。続いて、マトリゲルへの浸潤性の高い 22Rv1 細胞派生株を樹立した。22Rv1/HI 細胞も、浸潤能の亢進と共に、Twist1 や AR の発現亢進と、アンドロゲン除去下での細胞増殖の亢進を認め、去勢抵抗性の獲得が確認された。一方、LNCaP ゼノグラフトモデルの去勢抵抗性組織においては、AR および Twist1 の発現亢進を認めるとともに、LNCaP 細胞の去勢抵抗性細胞では、親株に比べ浸潤能の亢進を認めた。また、臨床検体においても、癌における Twist1 や AR の発現亢進と被膜外浸潤を認める癌での AR および AR パリアントの発現亢進を認めた。さらには、22Rv1 のマウスゼノグラフトにて、TGF- α 阻害剤である SB525334 は、去勢との併用において、有意に腫瘍増殖を抑制した。

以上より、去勢抵抗性と EMT の間には、Twist1/AR シグナルの干渉を通じた相互作用があり、EMT シグナルを標的とした治療により、去勢抵抗性の獲得を防止出来る可能性が示唆された。

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 15 件)

Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A, Imada K, Kashiwagi E, Song YH, Inokuchi J, Tatsugami K, Uchiumi T, Naito S, Inhibition of Protein Kinase C / Twist1 signaling augments anti-cancer effects of androgen deprivation and enzalutamide in prostate cancer, *Clinical Cancer Research*, 査読有、20 巻、2014、951-961

DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1809

Shiota M, Itsumi M, Yokomizo A, Takeuchi A, Imada K, Kashiwagi E, Inokuchi J, Tatsugami K, Uchiumi T, Naito S, Targeting ribosomal S6 kinases/Y-box binding protein-1 signaling improves cellular sensitivity to taxane in prostate cancer, *Prostate*, 査読有、74 巻、2014、829-838

DOI: 10.1002/pros.22799

Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A, Imada K, Kashiwagi E, Song YH, Inokuchi J, Tatsugami K, Uchiumi T, Naito S, Inhibition of RSK/YB-1 signaling enhances the anti-cancer effect of enzalutamide in prostate cancer, *Prostate*, 査読有、74 巻、2014、959-969

DOI: 10.1002/pros.22813

Shiota M, Bishop J, Takeuchi A, Nip KM, Cordonnier T, Beraldi E, Kuruma H, Gleave ME, Zoubeidi A, Inhibition of the HER2-YB1-AR axis with Lapatinib synergistically enhances Enzalutamide anti-tumor efficacy in castration resistant prostate cancer, *Oncotarget*, 査読有、6 巻、2015、9086-9098

DOI: 10.18632/oncotarget.3602

Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A, Imada K, Kiyoshima K, Inokuchi J, Tatsugami K, Ohga S, Nakamura K, Honda H, Naito S, Secondary bladder cancer after anticancer therapy for prostate cancer; reduced comorbidity after androgen-deprivation therapy, *Oncotarget*, 査読有、6 巻、2015、14710-14719

DOI: 10.18632/oncotarget.3817

Shiota M, Fujimoto N, Yokomizo A, Takeuchi A, Itsumi M, Inokuchi J, Tatsugami K, Uchiumi T, Naito S, SRD5A gene polymorphism predicts prognosis of metastatic prostate cancer with androgen-deprivation therapy, *European Journal of Cancer*, 査読有、51 巻、2015、1462-1469

DOI: 10.1016/j.ejca.2015.06.122

Shiota M, Itsumi M, Takeuchi A, Imada K, Yokomizo A, Kuruma H, Inokuchi J, Tatsugami K, Uchiumi T, Oda Y, Naito S,

Crosstalk between epithelial-mesenchymal transition and castration resistance mediated by Twist1/AR signaling in prostate cancer, *Endocrine-Related Cancer*, 査読有、22 巻、2015、889-900

DOI: 10.1530/ERC-15-0225

Shiota M, Takeuchi A, Sugimoto M, Dejima T, Kashiwagi E, Kiyoshima K, Inokuchi J, Tatsugami K, Yokomizo A, Low Serum Testosterone But Not Obesity Predicts High Gleason Score at Biopsy Diagnosed as Prostate Cancer in Patients with Serum PSA Lower than 20 ng/ml, *Anticancer Research*, 査読有、35 巻、2015、6137-45

Shiota M, Takeuchi A, Sugimoto M, Kashiwagi E, Dejima T, Kiyoshima K, Inokuchi J, Tatsugami K, Yokomizo A, Prognostic Impact of Serum Testosterone and Body Mass Index Before Androgen-deprivation Therapy in Metastatic Prostate Cancer, *Anticancer Research*, 査読有、35 巻、2015、6925-6932

Song Y, Shiota M, Yokomizo A, Uchiumi T, Kiyoshima K, Uchino H, Kuroiwa K, Oda Y, Naito S, Twist1 and Y-box-binding protein-1 are potential prognosis factors in bladder cancer, *Urologic Oncology*, 査読有、32 巻、2014、31.e1-7

DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.11.003

Takeuchi A, Shiota M, Beraldi E, Takahara K, Ibuki N, Pollak M, Cox ME, Naito S, Gleave ME, Zoubeidi A, Insulin-like growth factor-I induces CLU expression through Twist1 to promote prostate cancer growth, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 査読有、384 巻、2014、117-125

DOI: 10.1016/j.mce.2014.01.012

Itsumi M, Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A, Kashiwagi E, Dejima T, Inokuchi J, Tatsugami K, Uchiumi T, Naito S, PMA induces androgen receptor downregulation and cellular apoptosis in prostate cancer cells, *Journal of Molecular Endocrinology*, 査読有、53 巻、2014、31-41

DOI: 10.1530/JME-13-0303

Cordonnier T, Bishop JL, Shiota M, Nip KM, Vahid S, Thaper D, Heroux D, Gleave M, Zoubeidi A, Hsp27 regulates EGF/ -catenin mediated Epithelial to Mesenchymal Transition in Prostate Cancer, *International Journal of Cancer*, 査読有、136 巻、2015、E496-E507

DOI: 10.1002/ijc.29122

Takeuchi A, Eto M, Yamada H, Tatsugami

K, Shiota M, Itsumi M, Inokuchi J, Kiyoshima K, Dejima T, Naito S, Yoshikai Y, Renal cancer treatment with recipient lymphocyte infusion contributes to antitumor effects of nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation using cyclophosphamide, *Transplant Immunology*, 査読有、32 巻、2015、131-139

DOI: 10.1016/j.trim.2014.12.001

Ranieri D, Avitabile D, Shiota M, Yokomizo A, Naito S, Bizzarri M, Torrisi MR, Nuclear redox imbalance affects circadian oscillation in HaCaT keratinocytes, *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 査読有、65 巻、2015、113-124

DOI: 10.1016/j.biocel.2015.05.018

[学会発表](計 2件)

Shiota M, Kashiwagi E, Yokomizo A, Takeuchi A, Dejima T, Itsumi M, Tatsugami K, Inokuchi J, Uchiumi T, Naito S, Interaction between docetaxel resistance and castration resistance in prostate cancer: Implications of Twist1, YB-1 and androgen receptor, AUA 2014 Annual Meeting, 2014 年 5 月 18 日、Orlando

塩田真己, EMT regulation by Twist1/clusterin signaling in prostate cancer, 第 4 回前立腺生物学シンポジウム、2014 年 6 月 27 日、鳥羽

Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A, Itsumi M, Imada K, Kashiwagi E, Inokuchi J, Tatsugami K, Uchiumi T, Naito S, Inhibition of RSK/YB-1 signaling enhances the anti-cancer effect of enzalutamide in prostate cancer, 第 73 回日本癌学会学術総会、2014 年 9 月 25 日、横浜

塩田真己、横溝晃、武内在雄、今田憲二郎、柏木英志、宋裕賢、猪口淳一、立神勝則、内海健、内藤誠二、Protein Kinase C/Twist1 シグナル阻害によるアンドロゲン除去およびエンザルタミドの前立腺癌に対する抗腫瘍効果の増強、第 103 回日本泌尿器科学会総会、2015 年 4 月 18 日、金沢

Shiota M, Itsumi M, Yokomizo A, Takeuchi A, Imada K, Kashiwagi E, Inokuchi J, Tatsugami K, Uchiumi T, Naito S, Targeting ribosomal S6 kinases/Y-box binding protein-1 signaling improves cellular sensitivity to taxane in prostate cancer, AUA 2015 Annual Meeting, 2015 年 5 月 17 日、New Orleans

Shiota M, Itsumi M, Takeuchi A, Yokomizo A, Kuruma H, Inokuchi J,

Tatsugami K, Uchiumi T, Oda Y, Naito S, Crosstalk between EMT and castration resistance mediated by Twist1/androgen receptor signaling in prostate cancer、第 74 回日本癌学会学術総会、2015 年 10 月 10 日、名古屋
Itsumi M, Shiota M, Takeuchi A, Kashiwagi E, Inokuchi J, Tatsugami K, Kajioka S, Uchiumi T, Naito S, Yokomizo A, Equol promotes protein degradation of androgen receptor via Skp2 and suppresses cell proliferation in prostate cancer、第 74 回日本癌学会学術総会、2015 年 10 月 8 日、名古屋

研究者番号：

〔図書〕(計 1 件)

Shiota M, Yokomizo A, Naito S、Oxidative Stress and Prostate Cancer、Oxidative Stress and Dietary Antioxidants、Academic Press、2014、15-22

〔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

塩田 真己 (SHIOTA MASAKI)
九州大学・医学研究科・助教
研究者番号：20635445

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()