

令和元年 7 月 12 日
愛 媛 大 学

前立腺がんの細胞増殖および骨転移を制御する分子を発見 －新規治療および骨転移の予防方法の開発に貢献－ (記者会見の実施)

このたび、プロテオサイエンスセンター病態生理解析部門 今井祐記教授、大学院医学系研究科泌尿器科学講座 雑賀隆史教授、沢田雄一郎大学院生らの共同研究グループは、前立腺がんの骨転移を制御する遺伝子である GPRC5A を同定し、GPRC5A が前立腺がん細胞の増殖と骨への転移を制御していることを明らかにしました。
本研究成果により、前立腺がん進展の病態の解明と新規治療方法および骨転移の診断、予防や骨転移発生の予測の治療基盤の構築が進むと期待できます。
この研究成果に関する論文は、2019 年 7 月 5 日付けで『International Journal of Cancer』に掲載されています。

つきましては、下記のとおり記者会見を実施しますので、取材くださいますよう、お願いいたします。

記

日 時 : 令和元年7月23日(火)14時00分～
場 所 : 愛媛大学医学部管理棟(2F)中会議室
会見者 : プロテオサイエンスセンター 教授 今井 祐記
 大学院医学系研究科 教授 雑賀 隆史
 大学院医学系研究科 沢田 雄一郎
駐車場 : 有(無料駐車券をお渡ししますので、受付にお申し出ください。)
※記者会見終了後、研究室見学を予定していますので、ご参加ください。

※送付資料 8 枚(本紙含む)

本件に関する問い合わせ先
プロテオサイエンスセンター
今井 祐記
TEL:089-960-5925
Mail:y-imai@m.ehime-u.ac.jp

前立腺がんの細胞増殖および骨転移を制御する分子を発見 — 新規治療および骨転移の予防方法の開発に貢献 —

1. 概要

愛媛大学プロテオサイエンスセンター病態生理解析部門 今井祐記教授、大学院医学系研究科泌尿器科学講座 雑賀隆史教授、沢田雄一郎大学院生らの共同研究グループは、前立腺がんの骨転移を制御する遺伝子である GPRC5A を同定し、GPRC5A が前立腺がん細胞の増殖と骨への転移を制御していることを明らかにしました。

今回、共同研究グループは、前立腺がんの研究に広く用いられる各細胞株の生物学的性質に着目し、ビッグデータ解析を行いました。その結果、前立腺がんの進行を制御する因子の一つとして GPRC5A という遺伝子が存在することが分かりました。ゲノム編集技術を用いて、実際に前立腺がんの細胞株において GPRC5A の発現を消去したところ、がん細胞の増殖が著明に抑制され、動物実験においてがん細胞の骨への転移も著明に抑制されました。さらに、255 人のヒト検体を用いた解析においても、GPRC5A の発現の強さと前立腺がんの悪性度や骨への転移の発生との間に正の相関があることを明らかにしました。

本研究の成果により、前立腺がん進展の病態の解明と新規治療方法および骨転移の予防や骨転移発生の予測の治療基盤の構築が進むと期待できます。

本研究の成果は、7 月 5 日付けのドイツの科学雑誌「International journal of cancer」に掲載されました。

2. 背景

前立腺がんは、本邦のみならず、世界的に非常に頻度の高い疾患です。早期診断、早期治療により高い確率で根治が見込めるがんですが、進行すると、リンパ節や内臓への転移のみならず骨への転移を高頻度で起こします。この場合、予後は悪く(5 年生存率:数%)、骨への転移に伴う病的骨折や全身の痛みなどの苦痛を伴うことが大きな問題となっています。しかし、前立腺がんの特異的な骨転移のメカニズムについての詳細な研究成果は、これまでのところほとんど報告されておらず、前立腺がんの特異的な予防/治療法は確立されていません。

これまで前立腺がん細胞の遺伝子発現の極めて多くの情報が、NCBI の GEO (Gene Expression Omnibus)をはじめとした各種のデータベースに登録されています。そこで、このようなビッグデータを解析することで得られた前立腺がんの骨転移を制御する因子の詳細な解析を行いました。

3. 研究手法と成果

まず、これまでマウスを用いた骨転移モデルにおいて、骨転移しやすい細胞株と骨転移しにくい細胞株の遺伝子データを GEO から収集し、発現に差のある遺伝子を抽出しました。さらに、前立腺がん患者サンプルから得られる前立腺がん細胞遺伝子発現データからも、骨転移の有無で患者サンプルをグループ分けし、同様に発現に差のある遺伝子を抽出しました。上記のような細胞株と患者サンプルという異なるサンプルデータでのオーバーラップする遺伝子群を、骨転移に関連する遺伝子候補として抽出しました。その結果、骨転移に関連する候補因子として 7 つの遺伝子を同

定し、そのなかで最も発現の変動が大きい遺伝子として GPRC5A を同定しました(図1)。

次に、前立腺がん細胞株において GPRC5A をゲノム編集技術によりノックアウト(KO)したところ、培養皿上及びマウス生体内ともがん細胞の増殖が有意に抑制されました(図2)。GPRC5A を KO することによる他の遺伝子発現の変動を RNA シークエンスという手法を用いて解析した結果、GPRC5A の KO により細胞周期に関連する遺伝子の発現が有意な変動を呈し、細胞周期は G2/M 期という細胞分裂をするフェーズで停滞していることが分かりました。また、GPRC5A KO により CREB という転写因子のリン酸化が亢進していることが分かりました。これらの結果から、GPRC5A は前立腺がんにおいて、①CREB のリン酸化を制御していること、②CREB のリン酸化の制御により細胞周期に関連する遺伝子の発現を制御し、細胞増殖に関わっていることが分かりました。これらの現象は GPRC5A の KO 細胞に対する GPRC5A 過剰発現でいずれも救済されており、GPRC5A 特異的に起きている現象であることも確認されています。また、GPRC5A の発現が低い前立腺がん細胞株に対する GPRC5A 過剰発現においても、細胞増殖が有意に上昇しました。

次に、マウスの骨に前立腺がん細胞を接種する骨転移成立実験において、GPRC5A を KO した前立腺がん細胞株は骨転移の成立が顕著に抑制されました(図3)。

さらに、ヒト前立腺がん生検組織 (n=255)を用いた解析の結果、GPRC5A の免疫染色性は、Gleason Score という前立腺がんの悪性度および骨転移の有無と有意な正の相関を示すことが分かりました(図4)。これらの結果から、GPRC5A は前立腺がんの細胞増殖および骨転移の成立に必要な分子であることが示唆されました。また、ビッグデータ解析において GPRC5A の発現が高い前立腺がんは発現が低い前立腺がんに比べて優位に予後が悪いことも分かりました。

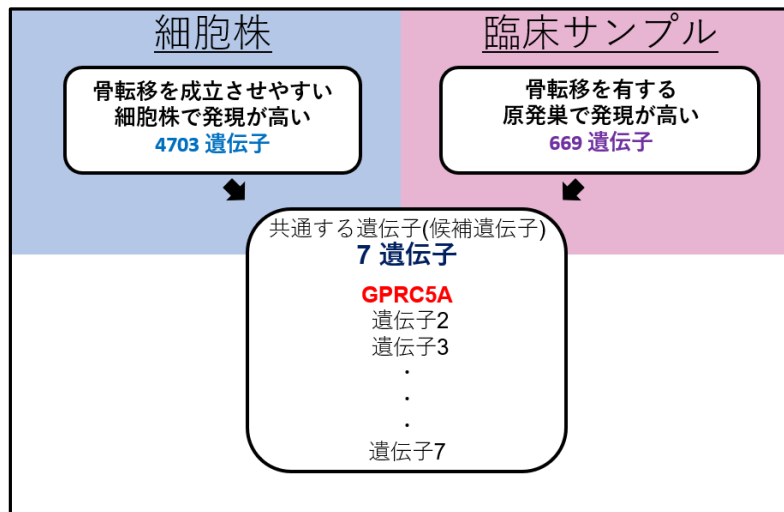


図1 ビッグデータ解析による前立腺がん骨転移制御因子の探索

前立腺がんの細胞株において骨転移を成立しやすい細胞株で発現が高い遺伝子(左)と、骨転移を有するヒト前立腺がん原発巣で発現が高い遺伝子(右)で共通する7遺伝子を抽出し、GPRC5A を同定した。



図2 GPRC5A ノックアウト細胞による増殖実験

GPRC5A ノックアウト(KO)により、細胞増殖は著明に抑制された
(上段は親株細胞、中段および下段は GPRC5A ノックアウト細胞)。

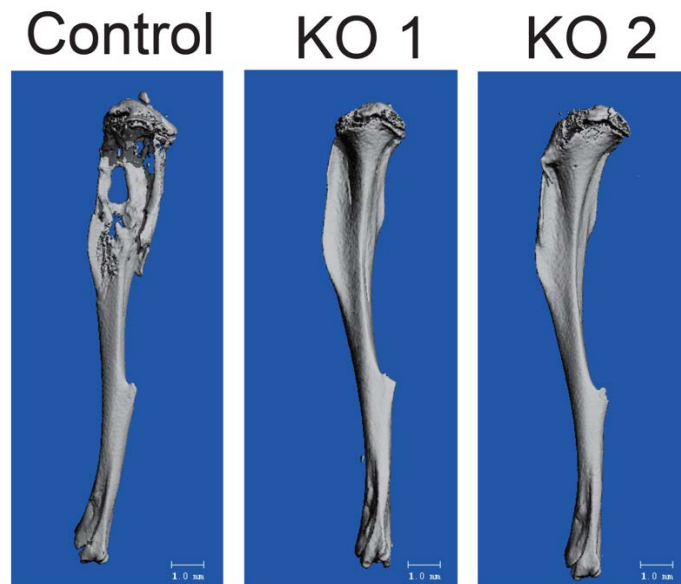


図3 GPRC5A ノックアウト細胞による骨転移成立実験

GPRC5A ノックアウト(KO)により、骨転移による骨破壊像は著明に抑制された。

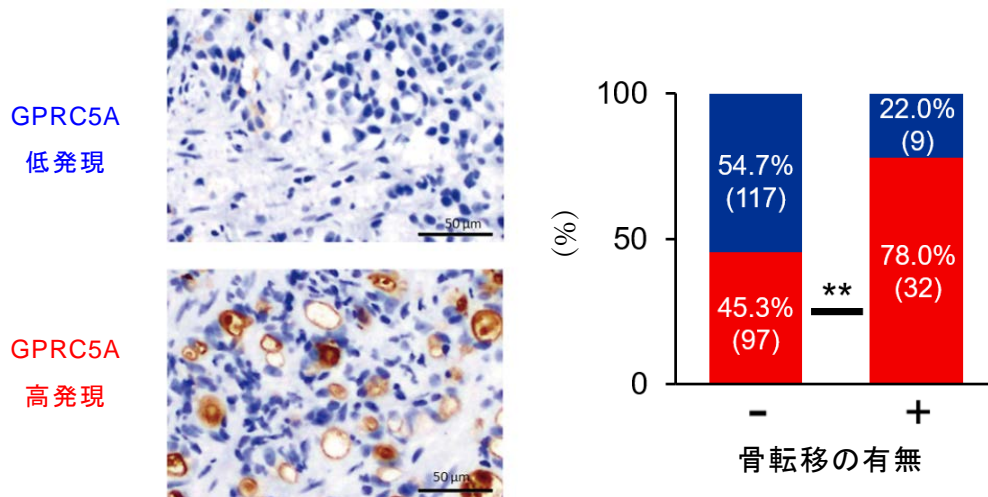


図4 ヒト前立腺がんの GPRC5A 免疫染色および骨転移との相関

ヒト前立腺がんにおいて GPRC5A の発現が低い群(左上段)と発現が高い群(左下段)があり、GPRC5A の発現が高い群は、低い群に比べ有意に骨転移を合併している割合が高かった(右グラフ)。このことから、GPRC5A は骨転移を制御している分子であることが示唆された。

4. 今後の期待

GPRC5A が骨転移症例の前立腺がん原発組織において高発現し、予後との相関も認められることから、骨転移の発生や予後の予測マーカーとして期待できる分子であると考えられます。この分子を利用した骨転移発生の予測の実用化に向けて特許を出願しています(特願 2018-198404)。さらに、先に述べた骨転移に関連する他の 6 つの候補因子との関連を解析することで、より詳細な前立腺がん特異的な骨転移のメカニズムの解明が期待されます。また、GPRC5A はホルモン療法とは異なる経路での細胞増殖の抑制効果を認めることから、ホルモン療法に抵抗する前立腺がんに対する治療標的ともなりうる可能性も秘めており、今後さらなる解析と創薬の基盤の構築を進めていく予定です。

5. 研究体制

- 愛媛大学プロテオサイエンスセンター 病態生理解析部門
 - 教授 今井 祐記(いまい ゆうき)
 - 助教 佐伯 法学(さえき のりたか)
 - 特定研究員 池戸 葵(いけど あおい)
 - 大学院生 吉田 周平(よしだ しゅうへい)
- 愛媛大学学術支援センター 動物実験部門
 - 技術員 柳原 裕太(やなぎはら ゆうた)
- 愛媛大学 医学部 泌尿器科学講座
 - 教授 雑賀 隆史(さいか たかし)
 - 准教授 菊川 忠彦(きくがわ ただひこ)

- 大学院生 沢田 雄一郎(さわだ ゆういちろう)
大学院生 飯尾 浩之(いいお ひろゆき)
○東京大学 先端科学技術研究センター
助教 榑原 伊織(さかきばら いおり)
○Hungarian Academy of Sciences, MTA TTK Lendület Cancer Biomarker Research Group,
Institute of Enzymology
Group leader Balázs Györffy
○神奈川県立がんセンター 泌尿器科
部長 岸田 健(きしだ たけし)
○神奈川県立がんセンター 臨床研究所
所長 宮城 洋平(みやぎ ようへい)
副技幹 中村 圭靖(なかむら よしやす)
○神奈川県立がんセンター 病理診断科
医長 大久保 陽一郎(おおくぼ よういちろう)

6. 原論文情報

Sawada Y, Kikugawa T, Iio H, Sakakibara I, Yoshida S, Ikedo A, Yanagihara Y, Saeki N, Györffy B, Kishida T, Okubo Y, Nakamura Y, Miyagi Y, Saika T and Imai Y
GPRC5A facilitates cell proliferation through cell cycle regulation and correlates with bone metastasis in prostate cancer
Int J Cancer. 2019 [ePub ahead of print]

用語説明

GPRC5A 遺伝子

G Protein-Coupled Receptor Class C Group 5 Member A の略。細胞の分化や恒常性の維持に関わっていると考えられており、膵臓がん、乳がん、大腸がんなどの細胞で発現が高いと報告されている。

ゲノム編集

ヒトゲノムの特定の部位で遺伝子を追加や挿入、修正、削除できる遺伝子工学技術。

細胞株

生体から単離した細胞が、一定の性質を保ったまま、長期間にわたって安定的に増殖・培養できる状態になったもの。

NCBI

National Center for Biotechnology Information の略。アメリカ合衆国の国立生物工学情報センター(国立衛生研究所 の下の国立医学図書館 の一部門として 1988 年 11 月 4 日に設立された機関)。分子生物学やバイオインフォマティクスの研究に用いられるデータベースの構築及び運営や、研究に用いられるソフトウェアの開発を行っている。

GEO

Gene expression omnibus の略。NCBI が提供・維持管理している遺伝子発現情報のデータベース。主にマイクロアレイ実験で得られたデータが日々蓄積されており、その登録データ数は世界最大である。

RNA シークエンス

網羅的に遺伝子発現レベルを調べるための手法のひとつ。正常型と変異体間での遺伝子発現を比較することで、ある遺伝子の下流で機能する遺伝子群を同定するのに有効。

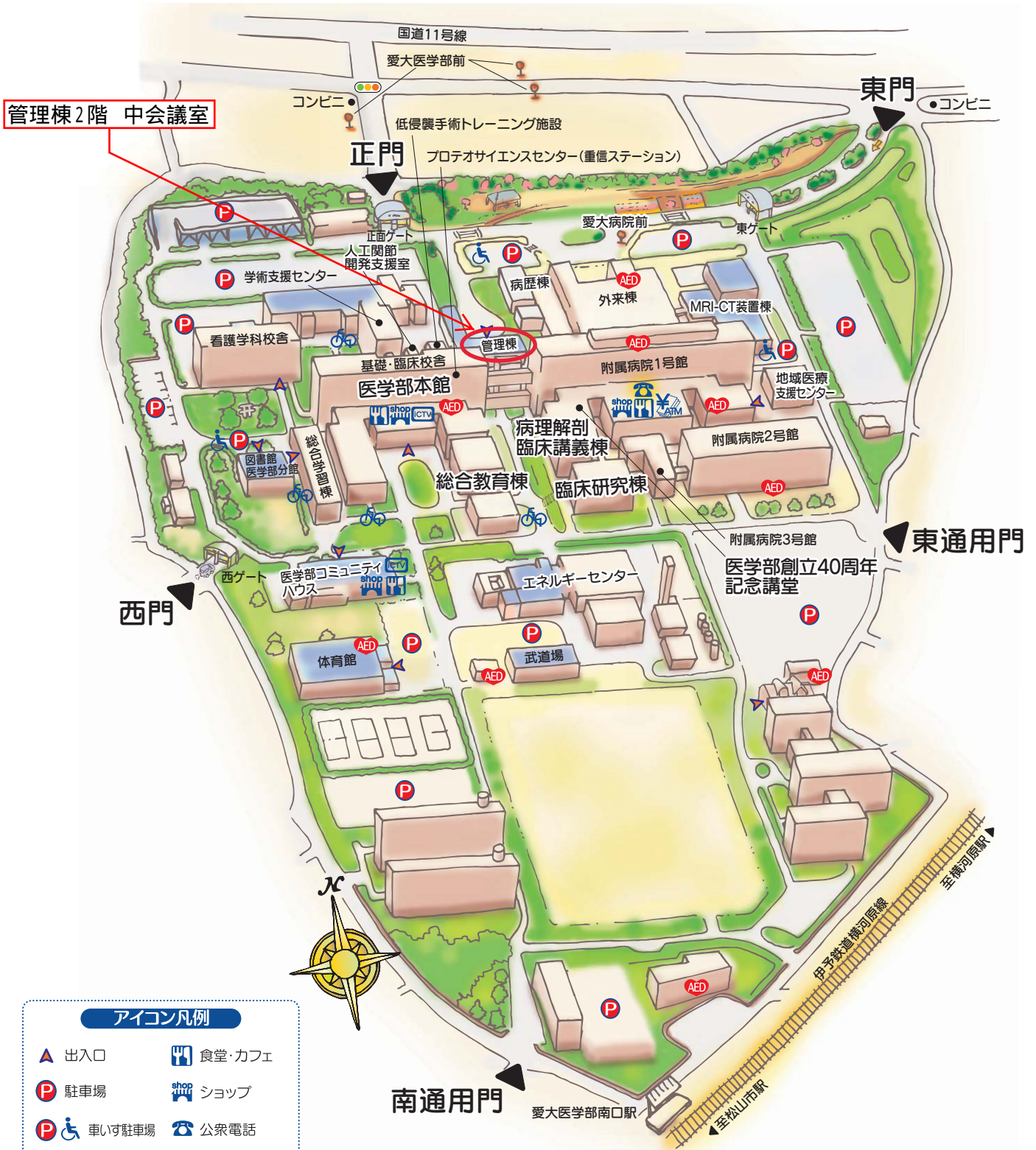
細胞周期

ひとつの細胞が二つの娘細胞を生み出す過程で起こる一連の事象、およびその周期のこと。M 期、G1 期、S 期、G2 期に分けられる。

免疫染色

抗原抗体反応(免疫反応)を用いて、組織標本中の抗原を可視化する組織化学的手法。

重信キャンパス



アイコン凡例

- | | | | |
|--|--------------|--|----------|
| | 出入口 | | 食堂・カフェ |
| | 駐車場 | | ショップ |
| | 車いす駐車場 | | 公衆電話 |
| | 駐輪場 | | 愛キャンステレビ |
| | ATM | | 電子掲示板 |
| | AED自動体外式除細動器 | | 喫煙コーナー |