

## PRESS RELEASE

文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、  
名古屋教育医療記者会、名古屋市政記者クラブと同時発表

令和元年 12 月 6 日  
名古屋市立大学事務局企画広報課広報係  
〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1  
TEL:052-853-8328 FAX:052-853-0551  
MAIL: ncu\_public@sec.nagoya-cu.ac.jp  
HP URL : <http://www.nagoya-cu.ac.jp/>

### 前立腺がん発生や治療耐性を「エゴマ成分」が抑制することを発見

(－治療耐性の原因を抑える新しい小分子 RNA の発見に成功－)

研究成果は、英国の科学誌「Carcinogenesis(カルチノジェネシス)」(電子版)に  
2019 年 12 月 5 日午後 5 時 (グリニッジ標準時) 掲載

#### 【要 旨】

前立腺がんは非常に頻度の高いがんで、男性において世界中で2番目、日本では最多のがんです。我が国における前立腺がんの増加には、高齢化や食生活の欧米化が関与しているといわれています。前立腺がんの増殖は、男性ホルモンのアンドロゲンに依存しているため、アンドロゲンを遮断するホルモン療法が非常に効果的です。しかし短い期間で様々な治療に耐性を示し、最終的には骨や肺など他の臓器に転移する悪性度の高いがんへと進行します。これは去勢抵抗性前立腺がん (castration resistant prostate cancer: CRPC) と呼ばれ、一部の化学療法やエンザルタミドを一例とした抗アンドロゲン製剤が一定の効果を示すものの、現時点で特効薬は存在しません。

前立腺がんが薬剤耐性化する主なキーは、アンドロゲンの受容体 (androgen receptor: AR) が 握っています。最近では、ARのアンドロゲンが結合する部位が欠損した、ARスプライシングバリエーション<sup>注1)</sup>の出現により、アンドロゲン存在の有無に関わらずARが活性化され、治療が効かなくなる可能性が報告されました。ARスプライシングバリエーションのうち、AR-V7が最も治療耐性に影響すると指摘されています。

本学の医学研究科実験病態病理学分野の内木綾准教授・高橋智教授らの研究グループは、酸化ストレス<sup>注2)</sup>が前立腺がんの発生や進行を促進することに着目し、エゴマなどのシソ科の種子に豊富に含まれる抗酸化物質「ルテオリン」の前立腺がんに対する効果について、基礎的な研究を続けてきました。その結果、ルテオリンは、前立腺内の酸化ストレスを抑制しがん発生を抑制すること、AR-V7 発現を顕著に減少させ、薬剤耐性をもつ CRPC において増殖を抑制し治療耐性も改善することを新しく発見しました。さらに、ルテオリンは新しい小分子 RNA の誘導により、AR-V7 発現を抑制することを世界で始めて発見しました。この成果は、英国の科学雑誌「Carcinogenesis(カルチノジェネシス)」(電子版)に掲載されます (英国時間 12 月 5 日午後 5 時)。

今回の研究で、エゴマなどのシソ科の種子に含まれるフラボノイドである「ルテオリン」が、前立腺がんの予防や治療効果がなくなった悪性度の高いCRPCの治療に役立つことが明らかになりました。さらに前立腺がんの治療耐性に関わる新しい分子機序の一部が解明され、将来的に治療薬の開発につながる可能性があります。

## ポイント

- 前立腺がんは増加しており、新しい予防方法が求められています。
- 前立腺がんの発生や進行は、酸化ストレスによって促進されます。名古屋市長立大学実験病態病理学分野では、以前にラット前立腺がんモデルの作製に成功し、酸化ストレスを抑制するとがんが減少することを証明しています。
- 前立腺がんは、様々な治療に耐性を示す悪性度が高いがん、CRPC に進行することがあります。治療耐性には、AR スプライシングバリエント（AR-V7）の出現が関与しているといわれています。
- 本研究では、ラット前立腺がんモデルの解析により、「ルテオリン」が前立腺内の酸化ストレスを抑制することで、前立腺がんの発生を防ぐことを証明しました。
- 培養細胞、マウスを用いた実験では、「ルテオリン」が AR-V7 発現を著しく抑制し、治療耐性を示す前立腺がん CRPC の増殖抑制だけでなく、通常使用される治療薬の効果を改善することが示されました。
- 培養細胞で、「ルテオリン」は新規小分子 RNA（miR-8080）発現を誘導し、AR-V7 の翻訳を直接抑制することを、世界で始めて発見しました。
- 今回の研究成果は、「ルテオリン」が前立腺がんの早期予防に効果的であるだけでなく、「ルテオリン」と miR-8080 が、CRPC の新しい治療の開発に役立つ可能性を示す、重要な発見となります。

注 1) スプライシングバリエント：RNA 前駆体中のイントロンを除去し、エキソンを再結合する反応をスプライシングとよぶ。残るエキソンには多様性があり、多様な成熟 mRNA をスプライシングバリエントとよぶ。

注 2) 酸化ストレス：活性酸素種にはスーパーオキシド ( $O_2^-$ )、過酸化水素 ( $H_2O_2$ )、ヒドロキシルラジカル ( $\cdot OH$ ) が含まれる。これらには、スーパーオキシドに対するスーパーオキシドディスムターゼ (SOD)、過酸化水素に対するカタラーゼなどの消去系が存在する。活性酸素産生系が消去系を上回ることを酸化ストレスと呼び、これにより多様な細胞応答が惹起され、様々な疾患の機序に関与している。

## 【研究成果の概要】

### 研究の背景

近年、高齢化や食生活の欧米化に伴って前立腺がんは増加しており、その予防法の開発は重要な課題です。前立腺がんの発生には酸化ストレスが関与するため、強い抗酸化能をもつ物質を食品から日常的に摂取すれば、前立腺がんの予防に役立つと考えられます。その考えのもと、内木准教授・高橋教授らの研究グループは、以前にラットで高い抗酸化能と肝がんの抑制効果を発見した、エゴマ含有成分「ルテオリン」の前立腺がんに対する予防効果を調べることにしました。その過程で、「ルテオリン」が CRPC において、治療耐性に関わる AR-V7 を強力に抑制することを発見しました。そのことから、「ルテオリン」の CRPC に対する効果についても詳細に検討しました。

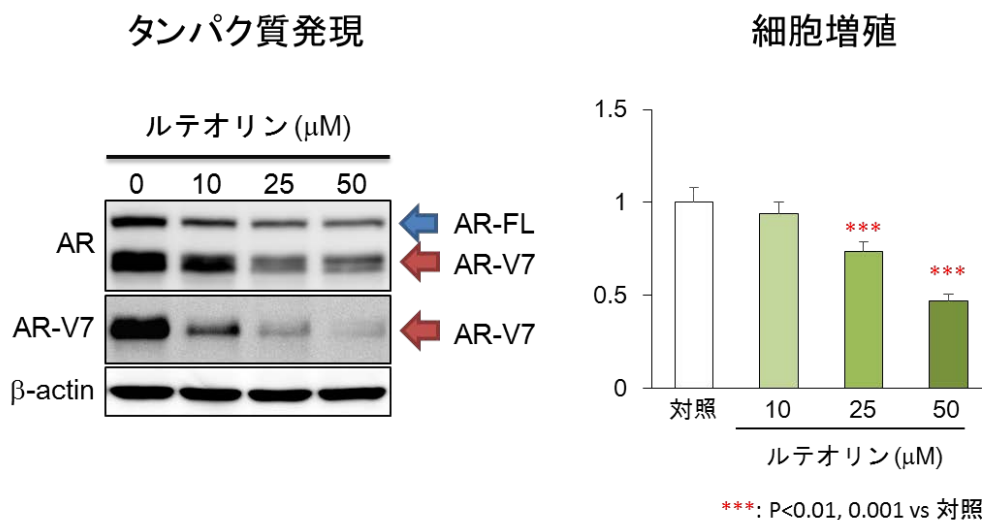
### 研究手法と成果

#### ①前立腺がんの予防効果

ラット前立腺がんモデルに「ルテオリン」を混ぜた餌を8週間与え、混ぜていないグループと比較しました。その結果、「ルテオリン」を摂取させたグループでは、摂取させないグループと比較して、前立腺がんの発生が抑制されました。酸化ストレスの原因となる、活性酸素種の量を調べてみると、前立腺内では「ルテオリン」の摂取により下がりました。このことから、「ルテオリン」が酸化ストレスを抑えることにより、前立腺がんを予防することが明らかとなりました。

#### ②CRPC の AR-V7 とがん細胞増殖の抑制効果

次に、AR-V7 発現をもつ CRPC 細胞に「ルテオリン」を投与すると、がん細胞の増殖が抑制されることがわかりました。投与した細胞としていない細胞でタンパク質発現を比較した結果、AR-V7 発現が「ルテオリン」により著しく減少しており、これによりがん細胞の増殖が抑制されていることが明らかになりました。

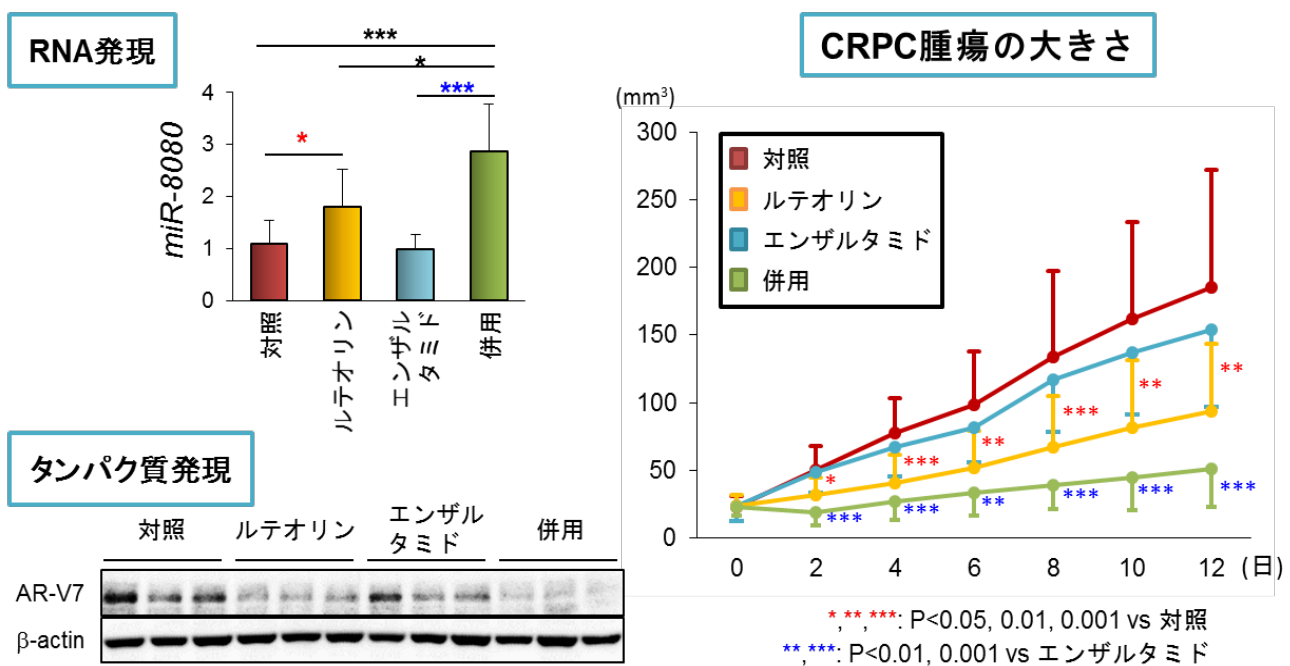


「ルテオリン」は CRPC の AR-V7 発現 (左) と増殖 (右) を抑制した

### ③小分子 RNA・miR-8080 による AR-V7 抑制効果

近年、タンパク質をコードしない RNA の一種である小分子 RNA が、標的の遺伝子と相互作用して発現をコントロールすること、が明らかになりました。今回、「ルテオリン」の投与により発現が誘導される小分子 RNA を抽出し、AR-V7 と作用する可能性のある配列の小分子 RNA を探索したところ、miR-8080 が見つかりました。miR-8080 が AR-V7 発現を直接コントロールするかを詳しく調べるために、CRPC 細胞に miR-8080 を発現させたところ、細胞の増殖スピードが遅くなりました。反対に CRPC 細胞の miR-8080 発現を抑えると、がん細胞の増殖が速くなりました。これらにより、miR-8080 は直接 AR-V7 に作用してタンパク質翻訳を抑制することが証明されました。これまでに miR-8080 に関わる報告はなく、本研究は世界で始めて miR-8080 が疾患メカニズムに関わることを示した研究です。そこで miR-8080 誘導により変化する分子を調べたところ、CRPC 細胞の増殖に対して重要な転写因子である NKX3.1 や増殖シグナル経路である IGF-1 を miR-8080 が抑制していることが明らかになりました。

さらに、CRPC 治療薬エンザルタミドの治療効果に対する「ルテオリン」の効果、マウスに投与して確認しました。その結果、「ルテオリン」で miR-8080 を誘導していない動物では、エンザルタミドの抑制効果はほとんどない（下図、青）のに対して、誘導している動物では CRPC 腫瘍組織内の AR-V7 タンパク質発現が抑制し、著明な腫瘍抑制効果が見られました（下図、緑）。

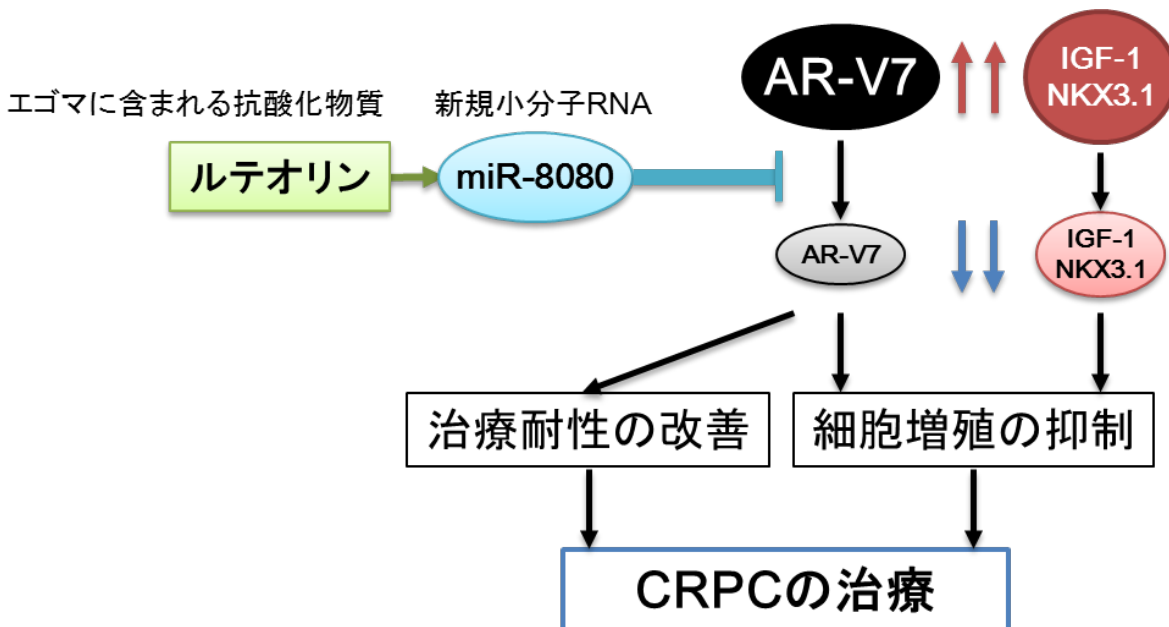


「ルテオリン」は miR-8080 を誘導し（左上） AR-V7 発現（左下）と腫瘍増殖（右）を抑制した

## 研究成果の意義および今後の展開

今回の結果から、エゴマなどのシソ科の趣旨に豊富に含まれる抗酸化物質「ルテオリン」が、前立腺がんの予防に役立つ可能性があることがわかり、ルテオリンを含む食品やサプリメントの接種を通じて多くの人々の健康維持に貢献できるものと考えています。さらに、「ルテオリン」が誘導する miR-8080 は、治療が困難である CRPC の新しい治療方法の開発のためのキーとなることが期待されます。今後は、前立腺がん患者の血液中の miR-8080 発現を検討し、CRPC 発症を簡単に検出できるマーカーになりうるかを検討していく予定です。

### 【本研究から推測される miR-8080 による CRPC 抑制機序】



#### 【研究助成】

本研究は、厚生労働省科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）、名古屋市立大学特別研究奨励費、小野薬品工業株式会社の助成などにより行われました。

#### 【本件に関する特許】

公開番号：特開 2018-177658 (P2018-177658A)

発明の名称：去勢抵抗性前立腺癌の治療

発明者：内木綾、高橋智

公開日：2018年11月15日

## 【掲載された論文の詳細】

### 【論文タイトル】

Recruitment of miR-8080 by luteolin inhibits androgen receptor splice variant 7 expression in castration-resistant prostate cancer

「ルテオリンによる miR-8080 誘導は、去勢抵抗性前立腺がんにおけるアンドロゲンレセプタースプライスバリエント 7 の発現を抑制する」

### 【著 者】

内木綾\* (\*Corresponding author)、内木拓、加藤寛之、飯田啓太郎、恵谷俊紀、長安祐子、鈴木周五、山下依子、稲熊真悟、大西雅也、田中靖人、安井孝周、高橋智\*

(所属はすべて名古屋市立大学医学研究科)

### 【掲載学術誌】

「Carcinogenesis (カルチノジェネシス) 誌 (電子版)」

### 【お問い合わせ先】

《研究全般に関するお問い合わせ先》

内木 綾 (ないき あや)

名古屋市立大学大学院医学研究科

実験病態病理学分野 准教授

〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

E-mail : [ayaito@med.nagoya-cu.ac.jp](mailto:ayaito@med.nagoya-cu.ac.jp)