

Title	Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote Prostate Cancer Growth via IGF1 Signaling
Author(s)	松下, 慎
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87909
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	松下 慎
論文題名 Title	Gut Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote Prostate Cancer Growth via IGF1 Signaling (腸内細菌由来の短鎖脂肪酸はIGF-1シグナルを介して前立腺癌の増殖を促進する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>日本において前立腺癌の罹患率は急速に増加していて、直近20年間で約4倍に増加し男性で最も多い癌となった。そのため、病態の解明および有効な予防戦略や治療戦略の構築は喫緊の課題となっている。疫学研究では前立腺癌リスクに遺伝的素因のみならず環境因子が影響することが示唆されていて、中でも食生活は密接に関連する。我々は前立腺癌モデルである前立腺特異的<i>Pten</i>ノックアウトマウスを用いた先行研究で、高脂肪食が癌増殖を促進することを報告した。一方で近年、食生活の影響を受けた腸内細菌叢が大腸癌や糖尿病などの様々な疾患の病態に与える影響の解明が進んでいる。前立腺癌患者が健常者と異なる腸内細菌叢を有することが報告されていて、食生活の影響を受ける前立腺癌でも腸内細菌叢と関連することが示唆されるが、そのメカニズムは解明されていない。本研究は前立腺癌モデルマウスを用いて腸内細菌叢が前立腺癌の進展に与える影響とそのメカニズムを解明することを目的とした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>通常食もしくは高脂肪食摂取前立腺癌モデルマウス [Pb-Cre+; <i>Pten</i>(f/f)] に対して5週齢からアンピシリン、バンコマイシン、メトロニダゾール、ネオマイシンを混合した抗生剤を飲水投与し、22週齢で評価した。高脂肪食マウスでは抗生剤により体重が有意に増加、前立腺重量及び癌細胞のKi-67陽性率は有意に低下した。一方で通常食マウスでは抗生剤による体重、前立腺重量、Ki-67陽性率の有意な変化は認められなかった。いずれのマウスでも癌は発生しており、組織学的悪性度に差は認めなかった。解剖時に採取した便から抽出した細菌DNAの16SrRNA遺伝子シーケンスにて腸内細菌叢を解析したところ、抗生剤を投与された高脂肪食マウスは他と大きく異なる構成を有していた。続いて、cDNAマイクロアレイを用いて高脂肪食前立腺癌マウスの前立腺組織の遺伝子発現プロファイルを抗生剤の有無で比較した。その結果、前立腺癌増悪因子とされる<i>Igf1</i>を含む64遺伝子の発現が抗生剤で有意に低下していた。そこで、Insulin like growth factor-1 (IGF-1) に関して詳細に評価すると、主な産生臓器である肝臓における<i>Igf1</i>遺伝子発現と血中のIGF-1濃度は抗生剤により有意に低下していた。前立腺のIGF-1免疫染色では主に癌細胞が陽性を示した。さらに、IGF-1シグナルの刺激を受けるIGF-1受容体、AKT、ERKのリン酸化タンパクの癌細胞における発現はいずれも抗生剤で低下し、抗生剤の影響を受けた高脂肪食マウスの腸内細菌叢がIGF-1シグナルを介した前立腺癌増殖を抑制することが明らかになった。</p>	
<p>次に腸内細菌叢がIGF-1に関与する機序について検討した。関与する菌種を絞り込む目的で抗生剤を変更し投与したところ、アミノグリコシド系抗生剤であるゲンタマイシンとネオマイシン投与マウスでは腸内細菌叢が類似しているにもかかわらず、癌抑制効果に差を認めた。細菌叢の構成の比較では、短鎖脂肪酸に関連する細菌である<i>Rikenellaceae</i>や<i>Clostridiales</i>が癌抑制効果をもつゲンタマイシンおよび4種混合抗生剤で有意に減少した。短鎖脂肪酸の酢酸、プロピオン酸、酪酸は腸内細菌代謝産物であり、IGF-1産生を促進する作用を持つことが知られている。これらの短鎖脂肪酸の便中濃度を質量分析で測定し抗生剤の有無で比較すると、いずれも4種混合抗生剤で有意に低下していた。そこで、4種混合抗生剤投与高脂肪食マウスに短鎖脂肪酸を経口補充したところ、血中IGF-1濃度は有意に上昇し、前立腺重量および癌細胞のKi-67陽性率は有意に低下した。これらの結果から、腸内細菌代謝産物の短鎖脂肪酸が宿主のIGF-1産生を促進し、前立腺癌の増殖を促進することが明らかになった。</p>	
<p>最後にヒト前立腺癌の手術検体を用いて肥満とIGF-1の関連を免疫染色法で検討した。すると、高度肥満患者の癌細胞においてIGF-1の発現量が有意に増加していた。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>腸内細菌代謝産物の短鎖脂肪酸とIGF-1を介した腸前立腺連関の存在が明らかになり、このメカニズムは前立腺癌予防や治療の新たなターゲットになる可能性が示唆された。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 松下 慎		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 野々村 祝夫
	副 査	大阪大学教授 土岐 祐一郎
	副 査	大阪大学教授 木下 正
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>前立腺癌リスクには遺伝的素因だけでなく環境因子も影響し、中でも食生活は密接に関連する。申請者らは食生活の影響を受ける前立腺癌と腸内細菌叢には関連があると考え、本論文において腸内細菌叢が前立腺癌の進展に与える影響の解明を目的として研究を行った。その結果、高脂肪食を摂取した前立腺癌モデルマウスに抗生剤を投与すると腸内細菌叢が大きく変化し、さらに癌増殖が抑制された。また、抗生剤投与マウスの前立腺癌組織ではIGF-1が低下し、下流のシグナル経路であるMAPKやPI3Kの活性が抑制され、抗生剤による癌抑制の原因と考えられた。IGF-1の産生を促進する腸内細菌代謝産物である短鎖脂肪酸が抗生剤により減少することも明らかにした。この研究により腸内細菌代謝産物の短鎖脂肪酸とIGF-1を介した腸前立腺連関の存在が初めて明らかになり、腸前立腺連関が前立腺癌予防や治療の新たなターゲットになる可能性が示唆されたため、本論文は学位論文に値する。</p>		