



配布先:文部科学記者会、科学記者会、岐阜県政記者クラブ

2026 年 8 月 27 日

報道機関 各位

ニコチン代謝物「コチニン」が前立腺がん細胞の増殖を 促進する仕組みを発見 — 喫煙と前立腺がん悪化の関連を説明する新たな分子機構 —

【本研究のポイント】

- ・ ニコチンの主要代謝物であるコチニン^{※1}が、アンドロゲン^{※2}存在下で前立腺がん細胞のアンドロゲンシグナルを増強し、がん細胞増殖を促進することを明らかにしました。
- ・ コチニンは、アンドロゲン産生を増やすのではなく、アンドロゲン受容体(AR)^{※3}と、治療抵抗性に関与する AR-V7^{※4}のタンパク質分解を抑え、これらを安定化することを見いだしました。
- ・ さらに、その分子機構として、コチニンが AR と分子シャペロン HSP70^{※5}との結合を増強する可能性を示しました。喫煙者の前立腺がんでは報告されている予後不良や AR を標的とする治療の効果低下を説明する新たな分子基盤となる可能性があります。

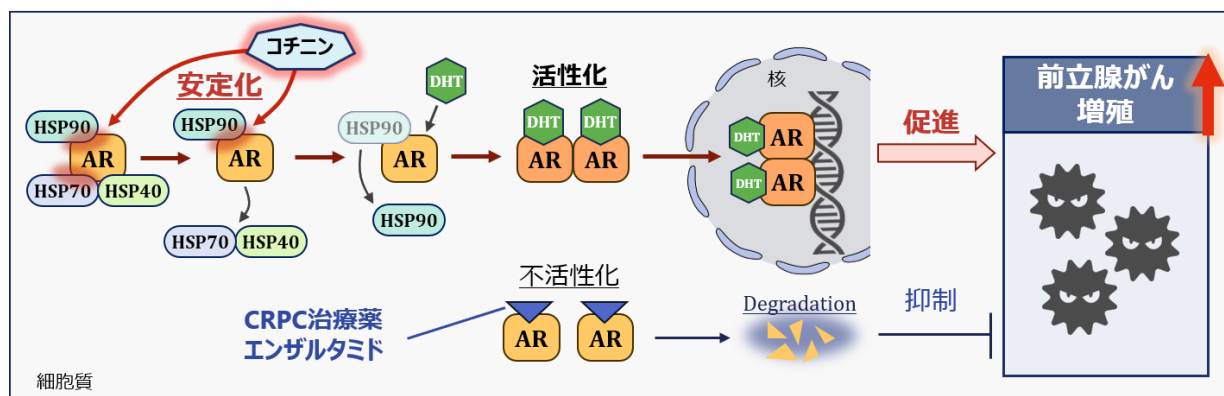
【研究概要】

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科博士後期課程 2 年の林 莉々さん、博士研究員の工藤 優大さん(当時)、遠藤 智史 准教授らの研究グループは、岐阜薬科大学の五十里 彰 教授・吉野 雄太 講師、九州大学大学院医学研究院の塩田 真己 准教授、産業医科大学の藤本 直浩 名誉教授との共同研究により、ニコチンの主要代謝物であるコチニンが前立腺がん細胞の増殖を促進する新たな分子機構を明らかにしました。

前立腺がんではアンドロゲン受容体(AR)ががん細胞の増殖に重要な役割を果たしますが、喫煙ががん進行に影響する仕組みは十分に分かっていませんでした。

本研究では、コチニンがアンドロゲン前駆体存在下で、ARシグナルの指標となる PSA 発現とがん細胞増殖を促進することを発見しました。さらに、コチニンが分子シャペロン HSP70 と AR との結合を強め、AR および AR-V7 をタンパク質分解から保護することで、その作用を増強することを明らかにしました。本成果は、喫煙と前立腺がんの進行・治療抵抗性との関連を説明する、新たな分子基盤を示すものです。

本研究成果は、現地時間 2026 年 8 月 19 日に、国際学術誌『Archives of Biochemistry and Biophysics』のオンライン版で発表されました。



【研究背景】

前立腺がんは、男性ホルモンであるアンドロゲンに依存して増殖するがんです。そのため、アンドロゲンの産生やアンドロゲン受容体(AR)の働きを抑える治療が広く行われています。しかし、治療を続けるうちに、アンドロゲンを低下させても増殖する「去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)※6」へ進行することがあり、治療上の大きな課題となっています。特に CRPC では、AR の異常や、AR の一部が変化したスプライシングバリエーション「AR-V7」が、エンザルタミドやアビラテロンなどの AR シグナルを標的とした治療への抵抗性に関与することが知られています。

一方、喫煙は多くのがんのリスク因子として知られています。前立腺がんについては、喫煙と発症との関係に不明な点が残るものの、診断時に喫煙している患者では、病気の進行や予後、特に AR シグナル阻害薬による治療成績が悪化する可能性が共著者によって報告されていました [Shiota *et al.*, *Prostate*, 2019;79:1147]。しかし、この現象を引き起こす具体的な物質と分子機構は十分に解明されていませんでした。

ニコチンは体内に取り込まれると、主に肝臓で「コチニン」へと代謝されます。ニコチンの血中半減期が約 2 時間と比較的に短いのに対し、コチニンは約 16～20 時間と長く、血中にもニコチンより高い濃度で存在します。そこで本研究では、「ニコチンそのものではなく、体内で長時間存在するコチニンが前立腺がんのアンドロゲンシグナルに影響しているのではないか」という仮説のもと、その作用を解析しました。

【研究成果】

1. ニコチンではなくコチニンがアンドロゲンシグナルを増強

研究グループは、AR および AR-V7 を発現するヒト去勢抵抗性前立腺がん 22Rv1 細胞を用いて、ニコチンとコチニンの作用を比較しました。ニコチンまたはコチニンを単独で添加しても、AR シグナルの指標となる PSA の発現には大きな変化が認められませんでした。一方、アンドロゲンの前駆体である 5α -androstan-3,17-dione (5α -Adione) とともに処理すると、コチニンは PSA 発現を有意に増強しましたが、ニコチンでは同様の作用は認められませんでした。

Press Release

さらに、細胞増殖マーカーKi67 の解析から、コチニンは 5α -Adione によって誘導される前立腺がん細胞の増殖をさらに促進することが明らかになりました。

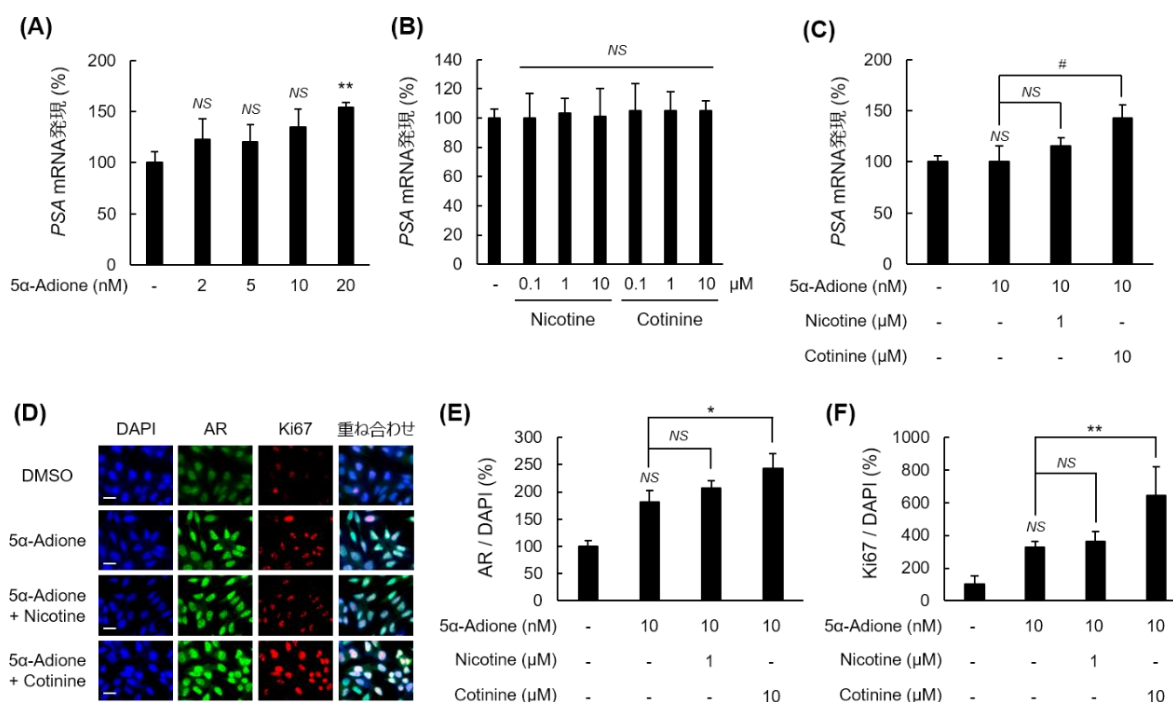


図 1. コチニンによるアンドロゲンシグナルと前立腺がん細胞増殖の増強

(A) 5α -Adione 処理による PSA mRNA 発現量変化。(B) ニコチンまたはコチニン処理による PSA mRNA 発現量変化。(C) 5α -Adione 存在下におけるニコチンまたはコチニン処理による PSA mRNA 発現量変化。(D-F) AR(緑)、増殖マーカーKi67(赤)および核(DAPI、青)の免疫蛍光染色。

2. コチニンは AR と AR-V7 を「分解されにくく」する

次に、コチニンがどのように AR シグナルを増強するのかを解析しました。まず、AKR1C3、DHRS11、HSD17B3、SRD5A1 など、細胞内でアンドロゲンの合成にかかわる酵素について調べましたが、コチニンによる明らかな発現増加は認められず、AR シグナルの増強における関与が低度であることが示唆されました。

そこで AR タンパク質そのものの安定性を調べたところ、コチニンはアンドロゲン存在下で AR タンパク質の寿命を有意に延長することが分かりました。さらに重要なことに、コチニンは、去勢抵抗性前立腺がんの治療抵抗性との関連が知られている AR-V7 についてもタンパク質の安定性を高めました。

つまりコチニンは、アンドロゲンを多く作らせるのではなく、「がん細胞の増殖スイッチとなる AR を壊れにくくする」ことでアンドロゲンシグナルを増強することが明らかになりました。

3. AR と HSP70 の結合増強が AR 安定化に関与

AR は細胞内で不要になると、ユビキチン・プロテアソーム系※7 によって分解されます。しかし、コチニンは AR の分解に関係する代表的な E3 ユビキチンリガーゼの発現や、プロ

Press Release

テアソーム全体の活性には大きな影響を与えませんでした。一方、タンパク質の正しい構造や安定性を維持する「分子シャペロン」である HSP70 に着目したところ、コチニン存在下では AR と HSP70 の結合量が増加することを見いだしました。これらの結果から、コチニンはプロテアソームを全面的に止めるのではなく、AR と HSP70 の相互作用を強めることで AR および AR-V7 を選択的に分解されにくい状態にし、結果としてアンドロゲンシグナルを持続させると考えられます。

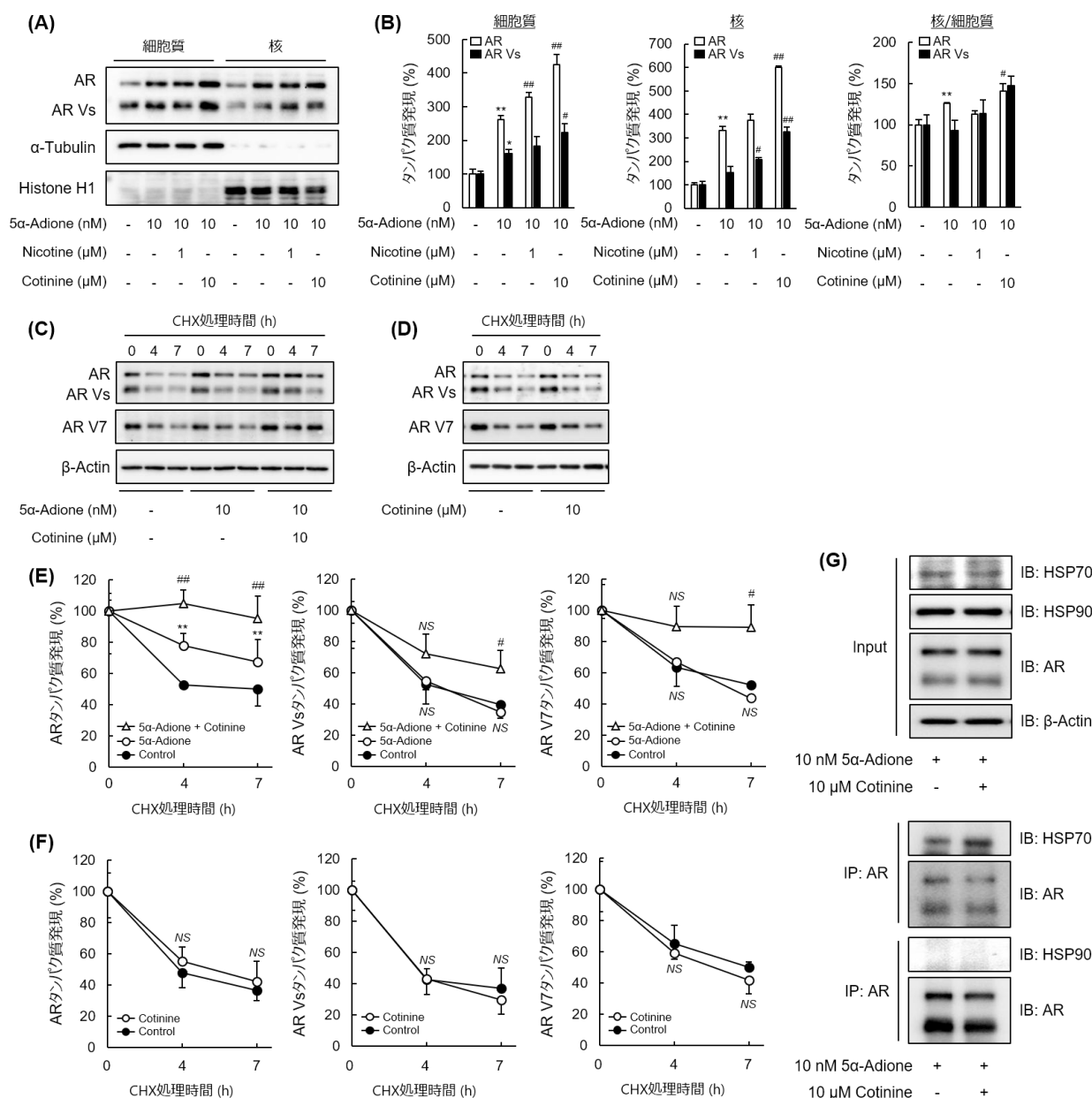


図 2. コチニンによる AR・AR-V7 安定化の分子機構

(A, B) 5α-Adione 存在下における細胞質および核内の AR、AR variants (AR Vs) のタンパク質発現とその定量。(C-F) Cycloheximide (CHX) chase assay による AR、AR Vs および AR-V7 のタンパク質安定性解析。(C, E) 5α-Adione 存在下におけるコチニンの影響。(D, F) 5α-Adione 非存在下におけるコチニンの影響。(G) 免疫共沈降法による AR と HSP70 および HSP90 との相互作用解析。

【今後の展開】

本研究により、ニコチンの主要代謝物であるコチニンが、AR と HSP70 の相互作用を介して AR および AR-V7 を安定化し、前立腺がん細胞のアンドロゲン依存的な増殖を促進するという新たな作用機構が明らかになりました。

一方、本研究は培養細胞を用いた in vitro 研究であり、コチニンが実際の生体内で前立腺がんの進行や治療抵抗性を促進することを直接証明したものではありません。今後は、慢性的なコチニン曝露を再現した動物モデルを用いて、血中コチニン濃度やアンドロゲン濃度を厳密に管理しながら、腫瘍増殖や AR・AR-V7 の安定化への影響を検証する必要があります。また、エンザルタミドなどの AR シグナル阻害薬に対する治療応答への影響についても検証を進めることで、喫煙と前立腺がん治療成績との関連をさらに明らかにしていきます。

将来的には、喫煙歴やコチニン曝露を考慮した前立腺がんの治療戦略や、AR のタンパク質恒常性を標的とする新たな治療法の開発につながることが期待されます。

【研究者コメント】

喫煙と前立腺がんの予後との関連は以前から報告されてきましたが、その背景にある分子機構には多くの不明点が残されていました。今回、ニコチンそのものではなく、体内でより安定して存在する代謝物「コチニン」が AR と AR-V7 の分解を抑えるという、これまで知られていなかった仕組みを見いだしました。特に、治療抵抗性との関連が知られている AR-V7 まで安定化されたことは重要な知見と考えています。

一方で、今回の成果は培養細胞を用いた基礎研究であり、「コチニンがヒトの前立腺がんを悪化させる」と直接結論づけることはできません。今後、動物モデルや臨床的な解析を重ねることで、喫煙と前立腺がんの進行・治療抵抗性との関係をより明確にし、患者さんの治療につながる知見へ発展させたいと考えています。

【用語解説】

※1 コチニン(Cotinine)：ニコチンが主に肝臓で代謝されて生じる主要代謝物です。ニコチンよりも体内で安定しており、血中半減期が長いことから、喫煙・ニコチン曝露の指標としても利用されています。

※2 アンドロゲン：テストステロンやジヒドロテストステロンなどの男性ホルモンの総称です。前立腺がん細胞の増殖を促進する重要な因子です。

※3 アンドロゲン受容体(AR)：アンドロゲンと結合して細胞内の遺伝子発現を調節するタンパク質です。前立腺がんの増殖に重要な役割を果たし、現在の前立腺がん治療における主要な標的の一つです。

※4 AR-V7：AR のスプライシングバリエーションの一つで、通常の AR とは異なりアンドロゲン結合部位を欠いています。アンドロゲンが少ない環境でも活性を維持でき、去勢抵抗性前立腺がんや AR 標的治療への抵抗性との関連が知られています。

※5 HSP70: Heat Shock Protein 70 の略で、細胞内でタンパク質の正しい折りたたみや安定性を維持する「分子シャペロン」と呼ばれるタンパク質です。

※6 去勢抵抗性前立腺がん(CRPC): アンドロゲンを低下させる治療を行っても進行する前立腺がんです。AR シグナルの再活性化や AR-V7 など、さまざまな機構が治療抵抗性に関与しています。

※7 ユビキチン・プロテアソーム系: 細胞内で不要になったタンパク質にユビキチンという目印を付け、プロテアソームによって分解する仕組みです。細胞内のタンパク質量や品質を維持する重要な機構です。

【論文情報】

雑誌名: Archives of Biochemistry and Biophysics

論文タイトル: Cotinine enhances androgen receptor stability and promotes androgen-dependent proliferation in prostate cancer cells: An in vitro study

著者: Riri Hayashi, Yudai Kudo, Yuta Yoshino, Masaki Shiota, Naohiro Fujimoto, Akira Ikari, and Satoshi Endo

DOI: 10.1016/j.abb.2026.110976

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

岐阜大学 大学院連合創薬医療情報研究科

岐阜大学 高等研究院 One Medicine トランスレーショナルリサーチセンター(COMIT) 兼任

岐阜大学 高等研究院 先制食未来研究センター 兼任

准教授 遠藤 智史

電話: 058-230-7607

E-mail: endou.satoshi.n1@f.gifu-u.ac.jp

<報道に関すること>

岐阜大学 総務部広報課広報グループ

電話: 058-293-3377

E-mail: kohositu@t.gifu-u.ac.jp

本件は「ぎふのミ・ラ・イ・エ」構想のうち下記を推進するものです。



「ぎふのミ・ラ・イ・エ」構想:

https://www.gifu-u.ac.jp/about/aims/gifu_miraie.html



岐阜大学は国立大学法人東海国立大学機構が運営する国立大学です。

MAKE NEW STANDARDS.



東海国立大学機構 HP: <https://www.thers.ac.jp/>