

氏 名	吉 澤 篤 彦
学 位 の 種 類	博士(医学)
学 位 記 番 号	甲 第 1276 号
学位授与の日付	2021年3月14日
学 位 論 文 題 名	Combined α -methylacyl-CoA racemase inhibition and docetaxel treatment reduce cell proliferation and decrease expression of heat shock protein 27 in androgen receptor-variant-7-positive prostate cancer cells 「 α -メチルアシル-CoAラセマーゼの発現抑制が去勢抵抗性前立腺癌の増殖抑制に果たす役割」 Prostate International. in press
指 導 教 授	白 木 良 一
論 文 審 査 委 員	主査 教授 藤 井 多久磨 副査 教授 前 田 明 教授 喜 島 祐 子

論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】

近年、本邦に於ける前立腺癌はライフスタイルの欧米化および高齢化に伴い、男性の悪性疾患で最も高い罹患率となりつつある。限局性前立腺癌に対しては(ロボット支援)手術、放射線療法、内分泌療法等、様々な治療が開発されている。しかし、進行前立腺癌の一般的な治療である内分泌療法(アンドロゲン遮断療法: ADT)は、近接効果は顕著であるものの、多くの症例で数年以内に治療に反応しない去勢抵抗性前立腺癌(Castration Resistant Prostate Cancer: CRPC)となる。CRPCに対して、新規内分泌療法やDocetaxelを中心とした抗癌剤が一定の治療効果を有するが、長期的な予後の改善には至らずCRPCを惹起する生物学的事象の解明が急務である。

【目的】

CRPCに至るメカニズムとして、完全長アンドロゲン受容体(androgen receptor: AR)バリエーションの一種で、リガンドを介さずにARを活性化させるAR-V7が着目されている。また、CRPC細胞はin vitroで α -methylacyl-CoA racemase (AMACR)の高発現を認めることが多い。前立腺癌細胞株を用いて、AMACR単独の抑制下ならびにDocetaxel併用での細胞増殖に対する抑制効果を検討する。またAMACR によるCRPC細胞の増殖抑制の機序を解析する。

【方法】

ARとAR-V7の双方を発現している前立腺癌細胞である22RV1を用い、AMACR抑制

(10nMのsiRNA)単独とDocetaxel(10nM)併用の条件下で、通常血清(FBS)とアンドロゲン枯渇血清(CSS)で培養し、細胞増殖能を解析した。同条件で、AMACR、AR、AR-V7、ARの核内移行に関与するheat shock protein-27(HSP-27)の各種タンパク発現レベルをWestern blotting法を用いて検討した。また、AMACR抑制単独での遊走能の解析も行った。

【結果】

22RV1に対する細胞増殖抑制効果は、AMACR抑制単独ではFBS、CSS下で共に差を認めなかった。Docetaxelを併用するとCSS下でDocetaxel単独と比較して約33%(p<0.01)の低下を認めた。AMACR抑制単独ではCSS下において、HSP-27のタンパク発現レベルはcontrolと比較し約35%(p<0.01)の低下を認めた。Docetaxelを併用すると、HSP-27、AR-V7、ARの発現レベルはcontrolと比較し、各々約75%(p=0.048)、62%(p=0.018)、75%(p=0.012)の低下を認めた。遊走能はAMACR抑制CSS下でのみcontrol RNAと比較し約60%(p<0.01)の低下を認めた。

【考察】

22RV1において、CSS下でAMACR抑制下にDocetaxelを併用する事で、HSP-27の発現低下を介してARならびにAR-V7の発現低下を誘導し、細胞増殖能の相乗的な低下が惹起された可能性が示された。HSP-27がARの核内移行に関与するだけでなく、細胞の遊走能や細胞質内でのARとAR-V7の発現への関与という新たな機能を有し、アンドロゲン枯渇下でのAMACRが関わっている可能性が考えられた。AMACRとHSP-27のさらなる検討が、AR とAR-V7に関連するCRPCの進展に対する今後の研究の焦点となりうる。

【結語】

AR-V7の高発現を認めるCRPC細胞において、Docetaxelによる癌細胞の増殖抑制効果はAMACR抑制を併用することで相乗効果を認めた。この相乗効果はアンドロゲン枯渇下でHSP-27の発現抑制を介し、ARとAR-V7の発現抑制を惹起することで生じると考えられ、CRPCの新規治療に繋がる可能性が示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

去勢抵抗性前立腺癌(Castration Resistant Prostate Cancer : CRPC)はアンドロゲン受容体(AR)のバリエーションであるAR-V7がそのメカニズムに関与する可能性が指摘されている。一方、CRPCでは α -メチルアシル-CoAラセマーゼ(AMACR)の強発現が分子マーカーとして診断応用されている。そこで、本研究ではAR-V7を有するCRPCの細胞株である22RV-1を用いAMACRの発現レベルを抑制することで、細胞増殖能を抑制させることができるかどうかを解析した。細胞増殖抑制効果についてはAMACR抑制のみではアンドロゲン枯渇の有無に関わらず影響を及ぼさなかったが、アンドロゲン枯渇下で遊走能が抑制された。ドセタキセル添加とAMACR抑制を併用するとアンドロゲン枯渇下で細胞増殖が抑制された。AMACR抑制ではアンドロゲン枯渇下でHSP-27の発現低下あり、さらにドセタキセルを添加することでARとAR-V7の発現が低下した。このHSP-27の発現低下がARとAR-V7の発現レベルの低下に関与している可能性が示された。本研究ではCRPCの分子メカニズムの一端を明らかにした臨床的に極めて重要な研究である。審査委員会での質疑応答も的確になされたことから、博士論文として十分に値すると判断した。