

審査の結果の要旨

氏名 山本 竜児

本論文は「前立腺癌細胞株の去勢抵抗性獲得メカニズムに関する研究」と題し、我が国において临床上の重要性の増している去勢抵抗性前立腺がんの発症機構を明らかにすることを目的とし、低アンドロゲン環境下で増殖する LNCaP-SF 細胞を用いた遺伝子発現変動等の網羅的解析について纏めたもので、6 章より構成されている。

第 1 章では、現在、前立腺がんの標準治療であるアンドロゲン除去療法において、治療の経過とともに再燃し、転移しやすい去勢抵抗性前立腺がんへと移行することが問題となっていることを考察し、本研究の目的について示している。

第 2 章では、アンドロゲン依存性のヒト前立腺がん細胞株 LNCaP から派生した低アンドロゲン環境下で増殖する LNCaP-SF の再現性ある実験条件を検討している。

第 3 章では、次世代シーケンサーによるエクソーム解析を行った結果より、LNCaP において T877A 変異が認められること、LNCaP-SF 細胞特異的な AR の変異は見られないが、LNCaP-SF では AR を含む X 染色体領域 Xq11.2-21.2 の増幅、4q26-28.2 および 6p25.3-q14.3 の欠失、および 3,511 カ所の変異を明らかにした。また、LNCaP-SF における AR ノックダウン実験の結果より、AR が LNCaP-SF の低アンドロゲン環境下における増殖に寄与することを明らかにしている。

第 4 章では、LNCaP と LNCaP-SF の間において高度に発現差のある遺伝子について、これらの遺伝子が AR の制御下であるか否かを AR ノックダウン実験およびマイクロアレイ解析から検討し、去勢抵抗性への寄与の可能性が指摘されている多数の遺伝子が AR ノックダウンによっては発現変動せず、AR の制御下ではないことを明らかとした(TNFRSF11B、BMP2、SMARCA2、EPHA3、EPHA6、EFNB2 など)。したがって、前立腺がんの現在の治療標的である AR の機能を抗アンドロゲン剤によって抑えるだけでは去勢抵抗性前立腺がんの治療としては十分ではなく、AR と独立した治療標的因子の探索が必要であることを考察している。

第 5 章では、RNA-seq 解析の結果から LNCaP-SF においては幾つかの遺伝子 (AR、SMARCA2、EPHA6) にてついて RNA プロセッシングに異常があることを明

らかにした。これを踏まえ、LNCaP と比較して LNCaP-SF において発現誘導されている RNA プロセッシング因子として NONO/p54nrb を見いだしている。

第 6 章では、LNCaP-SF 細胞において NONO/p54nrb のノックダウンの影響を検討した結果、着目した遺伝子(AR、SMARCA2、EPHA6)のプロセッシングの変動は認められなかったものの、NONO/p54nrb が LNCaP-SF の低アンドロゲン環境下での増殖に寄与することを新たに明らかとした。また、LNCaP と比較して LNCaP-SF で高度に発現上昇の見られた EPHA6 が NONO/p54nrb の下流であることを見いだした。既存のデータベースから NONO/p54nrb が一定数の転移性前立腺がん患者において増幅していること、NONO/p54nrb ノックアウトマウスは致死性ではないことから、NONO/p54nrb が去勢抵抗性前立腺がんにおける新たな治療標的となりうることを見いだしている。

以上、本論文は去勢抵抗性前立腺がんモデル細胞株として LNCaP-SF を用いた網羅的な解析結果から、RNA プロセッシング因子 NONO/p54nrb が LNCaP-SF において増幅していること、AR と独立した因子であること、ノックダウン実験の結果から LNCaP-SF の低アンドロゲン環境下の増殖に寄与することを明らかとし、去勢抵抗性前立腺がんの新規治療標的である可能性を示したものであり、新規性も含め学位請求論文として十分な内容であると判断される。

よって本論文は博士（学術）の学位請求論文として合格と認められる。