

博士論文（要約）

前立腺がん細胞株の去勢抵抗性獲得メカニズム
に関する研究

東京大学大学院・工学系研究科・先端学際工学専攻

山本 竜児

本論文では、我が国において臨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し、新たな治療標的を探索することを目標とした研究を報告する。

第1章では、現在、前立腺がんの標準治療としてはアンドロゲン除去療法が使われているが、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た。

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確認し、本研究ではこれを用いた一連の研究を行った。

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い、両細胞株間での変異として、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 カ所の変異を同定した。LNCaP-SF における AR 遺伝子座の一塩基変異については、既に LNCaP で存在する T877A 変異のみで新たな変異は見られなかった。LNCaP-SF における AR ノックダウン実験を行った結果、AR は 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とした。

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 の制御下であるかどうかを 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た。その結果、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)。これらの結果から、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 を補完する新たな治療標的因子の探索が必要であることを考察した。

第 5 章では、新たな治療標的因子探索の方向性として、LNCaP-SF においては RNA プロセッシングに異常があることを RNA-seq 解析の結果から幾つかの遺伝子(AR、SMARCA2、EPHA6)を取り上げて確かめた。そこで RNA プロセッシング因子の中から、LNCaP と比較して LNCaP-SF において発現変化の見られた NONO/ p54nrb に着目した。

第 6 章では、以上の結果をもとに、第 5 章で取り上げた RNA プロセッシングに異常のある遺伝子(AR, SMARCA2, EPHA6)について NONO/p54nrb ノックダウン実験によってプロセッシングに変化が見られるかどうかを RNA-seq 解析により調べたが、変化が見られなかった。その他の遺伝子のスプライシングへの NONO/ p54nrb の寄与は今後の解析課題である。一方で、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。加えて、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明らかとした。以上の結果、および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が生存でき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明らかとした。*In vivo* における NONO/p54nrb の去勢抵抗性への寄与の検証が今後の課題である。