

## 学 位 論 文 要 旨

博士課程 ①・乙	第 号	氏 名	永井 崇敬
<p>[論文題名]</p> <p>Identification of the <math>\alpha 2</math> chain of interleukin-13 receptor as a potential biomarker for predicting castration resistance of prostate cancer using patient-derived xenograft models</p> <p>患者由来ゼノグラフトモデルを使って同定した、去勢治療抵抗性前立腺癌の予測マーカーとしてのインターロイキン 13 レセプター <math>\alpha 2</math> の検討</p> <p>Cancer Reports 09 August 2022</p> <p>DOI: 10.1002/cnr2.1701</p> <p>[要 旨]</p> <p>【背景】アンドロゲン除去療法 (ADT) は遠隔転移を伴う進行性前立腺癌患者に対する効果的な初期治療である。しかし、多くの症例は数年以内に治療抵抗性を獲得し去勢治療抵抗性前立腺癌 (CRPC) に進行する。近年、タキサン系抗癌薬や新規抗アンドロゲン薬などの CRPC に対する治療薬を、初期治療として ADT に併用することで予後が改善すると報告され、標準治療となった。一方で、去勢感受性が高く、ADT 単独でも長期間奏効する症例も存在し、そういった患者に対する併用治療は不要である可能性がある。現時点で、去勢感受性かどうかを治療前に予測するバイオマーカーが無く、併用治療を行うべき患者選択が非常に困難である。本研究は、新規の前立腺癌 patient-derived xenograft (PDX) モデルのうち、去勢感受性モデル及び去勢抵抗性モデルを用いた解析を行い、前立腺癌の去勢感受性を予測するバイオマーカーの探索を行った。</p> <p>【方法】CRPC 患者の腫瘍組織を免疫不全マウスの皮下に直接接種し、数代にわたり腫瘍を継代できる PDX モデル(KUCaP)を数種類樹立した。それらの組織は、いずれもアンドロゲン受容体(AR) と前立腺特異抗原 (PSA) を発現し、前立腺癌の特徴を保持していた。一方、ADT としてマウス精巣摘除術を行い、その後の腫瘍体積の変化から、去勢感受性モデル 2 種類と去勢抵抗性モデル 2 種類に分類し、それらの間での遺伝子発現を比較した。去勢抵抗性モデルで高発現する遺伝子の中で、膜に存在する分泌タンパク質であるインターロイキン 13 受容体 <math>\alpha 2</math> (IL13R<math>\alpha 2</math>) に着目した。去勢感受性を持つ前立腺細胞株である LNCaP 細胞に IL13R<math>\alpha 2</math> を安定的に強制発現させた LNCaP-IL13R<math>\alpha 2</math> 細胞を作成した。コントロールである LNCaP-mock および LNCaP-IL13R<math>\alpha 2</math> を 通常培地およびアンドロゲン除去培地の増殖能の比較と、さらにそれぞれ human IL13 recombinant protein 添加での増殖能の比較を行った。次に、免疫不全マウスの皮下に移植し、腫瘍の生着を確認した後にマウス精巣摘除術を行い、その後の腫瘍体積の評価を行った。また、進行性前立腺癌患者の治療</p>			

前立腺生検組織における IL13Rα2 の免疫染色を行い、その発現量と CRPC になるまでの時間の相関を解析した。さらに、前立腺癌患者の血中の IL13Rα2 濃度が測定可能かを評価するため、LNCaP-mock と LNCaP-IL13RA2 の培養上清と CRPC 患者血清を用いて、ELISA 法での測定を行った。

【結果】 LNCaP-mock および LNCaP-IL13Rα2 を培養したところ、通常培地では、LNCaP-IL13Rα2 よりも LNCaP-mock の増殖能が高いことが観察された。一方、アンドロゲン除去培地では、両細胞とも通常培地と比べて増殖が抑制されたが、LNCaP-IL13Rα2 の増殖能の抑制は有意に低かった。また、human IL13 recombinant protein の添加によりその差は大きくなった。次いで、免疫不全マウスの皮下に各細胞を移植し、各腫瘍サイズが 200 mm<sup>3</sup> に到達した時点でマウスの去勢を行ったところ LNCaP-mock の増殖は抑制されたが、LNCaP-IL13Rα2 は抑制されなかった。

生検組織における IL13Rα2 の発現が高い症例において、CRPC になるまでの期間が有意に短かった。また、ELISA 法により、一部の CRPC 患者血清中で IL13Rα2 タンパクを検出することができ、血中バイオマーカーになり得る可能性があると考えられた。

【考察】 LNCaP-IL13Rα2 の去勢抵抗性獲得機序に関して、同細胞における AR と PSA の発現は LNCaP-mock と比べて差を認めず、IL13Rα2 が AR の活性化とは別の経路により去勢抵抗性獲得に関与していると考えられた。IL-13 は、IL13Rα1 に結合し活性化することで、JAK1/STAT6 経路のシグナル伝達を誘発し、免疫応答の遺伝子転写を促進することで、抗腫瘍効果があると考えられている。一方、IL13Rα2 は受容体としてのシグナル伝達に関わりが無いと考えられ、IL13 の decoy receptor として、そのシグナル伝達を抑制すると考えられてきた。本研究では、通常培地下とアンドロゲン除去培地下で、IL13Rα2 がそれぞれ細胞増殖を抑制および亢進する結果が示された。ADT 未施行例では、IL-13 による抗腫瘍効果を認めるのに対し、ADT 下では、その抗腫瘍効果を IL13Rα2 により抑制することで、結果的に増殖亢進をもたらすと考えられた。

【結語】 前立腺癌 PDX モデルを用いて同定した IL13Rα2 は、その発現が前立腺癌細胞の去勢抵抗性と関連していた。IL13Rα2 は、前立腺癌患者の去勢抵抗性を予測するバイオマーカーになる可能性があると考えられた。

備考 論文要旨は、和文にあつては 2,000 字程度、英文にあつては 1,200 語程度