

## 学 位 論 文 要 旨

博士課程 ①・乙	第 25号	氏 名	杉江 悟
[論文題名]			
<u>Significant association of caveolin-1 and caveolin-2 with prostate cancer progression</u> <u>CRPCにおける CAVEOLIN-1、2 関連分子の役割に関する研究</u> Cancer Genomics and Proteomics., 2015., 12 (6) 391-396			
[要 旨]			
<u>研究概要と学術的背景</u> 近年、前立腺特異抗原（以下 Prostate specific antigen: PSA）の普及により前立腺癌（以下 Prostate Cancer: PC）の罹患率が著明に増加しており、2020～2024年（年平均）には前立腺癌罹患数は105,800人となり、男性癌最多の罹患数になると予測されている。治療においてはホルモン治療、外科手術、放射線療法、化学療法などがあり、状態によって最適な治療法がとられる。いずれも確立されている治療法ではあるが、特に転移性前立腺癌において数年以内にホルモン治療に抵抗性を示す症例が多く認められ、このようなホルモン治療抵抗性前立腺癌（以下 Castration-Resistant Prostate Cancer: CRPC）に対する有効な化学療法は少ない。その中でドセタキセルは臨床試験において全生存期間（OS）の有意な延長を示し、CRPCの first line の標準治療とされている（Berthold DR et al., J Clin Oncol., 2008）。しかし、ドセタキセルに抵抗性を示す、もしくはその毒性で治療継続困難になった CRPC 患者への second line 治療としていくつかの新規薬剤が登場してはいるものの、未だ有効な治療法が確立されていない。Caveolin-1（以下 CAV1）は Caveolae とよばれる細胞膜陥没構造を構成する主要蛋白であることが分かっており（Sternberg PW et al., Nat Cell Biol., 1999）、泌尿器科癌、特に PC における高発現が報告されている（Paul G Corn et al., Cancer Management and Research., 2010）。また、この CAV1 のサブタイプである Caveolin-2（以下 CAV2）が CAV1 と cross-talk を形成し、腫瘍の増殖に促進的に働くとも推測されているが CRPC における発現を検討した報告は未だないのが現状である。 そこで今回我々は病期の異なる前立腺癌患者血漿サンプルおよび前立腺癌細胞株（PC3, LNCaP）を用いて、CAV1, -2 の発現解析を行うとともに両分子の関連解析を施行し、両分子の CRPC に及ぼす影響を検討した。			
<u>対象と方法</u> 患者血漿サンプルは当科及び関連病院にて加療中の CRPC36 例、ホルモン感受性前立			

腺癌 (non-CRPC) 22 例の total 58 例から採取した (本学医の倫理委員会承認済: 第 847 号)。得られた血漿サンプルを用いて CAV1, -2 level を市販の ELISA kit にて測定した。またそれぞれの cell line から total RNA およびタンパク質を抽出し、qRT-PCR および ELISA 法にて両分子の発現量を mRNA および protein level で検討した。さらに CAV1, -2 特異的 siRNA を CAV1, -2 高発現株である PC3 に対して導入し、両分子の knock down (KD) を行い PC3 CAV1, -2 KD 株と control 株との間で CAV 関連分子に与える影響の差異を qRT-PCR および ELISA 法を用いて検討した。

### 結果

血漿 CAV1, -2 level は non-CRPC 群と比較して CRPC 群で有意に増加していた (CAV1:  $p=0.003$ /CAV2:  $p=0.002$ )。また cell line においても CAV1, -2 は mRNA および protein level とともに LNCaP (non-CRPC model) に比べて PC3 (CRPC model) で有意に高発現していた ( $p<0.001$ )。さらに、PC3 CAV1 KD 株ではその co-factor と言われる CAV2 の強い発現抑制を認め、かつこの CAV2 を KD すると同じく CAV1 の発現が強く抑制されるといった連動性も確認できた。

### 考察

本研究において、患者血漿サンプルを用いて血漿 CAV1, -2 の発現を検討した結果、non-CRPC 群と比較して CRPC 群で有意に血漿 CAV1, -2 level が高値であり、血漿 CAV1, -2 level と前立腺癌の進行に有意な相関を認めた。また cell line における検討でも、non-CRPC model とされる LNCaP と比較して、以前から CRPC model として深く知られている PC3 において、mRNA level および protein level とともに CAV1, -2 の高発現を認めた。加えて CAV1 特異的 siRNA を用いて CAV1, -2 高発現細胞株である PC3 に対して導入し、CAV1 の knock down を行い control 株との間でその co-factor と言われる CAV2 および PI3K-AKT 情報伝達系などの CAV 関連分子に及ぼす影響を検討した結果、PC3 CAV1 KD 株において CAV2 の発現抑制を認め、かつ興味深いことにこの CAV2 を KD すると (PC3 CAV2 KD 株において) 同じく CAV1 の発現が抑制されるといった連動性も確認できた。このことより前立腺癌の進行、特に CRPC への進展においてこれら CAV1, -2 の発現が深く関わっており、かつ両分子の発現には密接な関連があることが示唆された。また追加実験において、PC3 CAV1, -2 KD 株と control 株との間で PI3K-AKT 情報伝達系などの CAV 関連分子に及ぼす影響を検討した結果、PC3 CAV1, -2 KD 株において Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (以下 STAT3) mRNA および Matrix metalloproteinase 9 (以下 MMP9) mRNA の著明な発現抑制を、Protein phosphatase 2 (以下 PP2A) の著明な発現増強を認めた。この結果から CAV1, -2 がこの STAT/Junk 経路を介した細胞周期や Matrix metalloproteinase を介した腫瘍浸潤能に深く影響を及ぼしている可能性があり、CAV1, -2 は今後 CRPC における新規マーカーや治療ターゲットになりうる可能性が示唆された。

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 語程度とする。