

論文審査の結果の要旨

氏名：伊 藤 亜希子

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：TMPRSS2-ERG 融合遺伝子を標的としたピロール・イミダゾール（PI）ポリアミドの
前立腺癌に対する抗腫瘍効果の検討

審査委員：（主査） 教授 榎 島 誠

（副査） 教授 吉 野 篤 緒 教授 杉 谷 雅 彦

教授 大井田 隆

前立腺癌の約 40%において、TMPRSS2-ERG 融合遺伝子が認められる。TMPRSS2-ERG 融合遺伝子は、アンドロゲンの刺激によりアンドロゲン受容体依存性に TMPRSS2 遺伝子と ERG 遺伝子が再構成したものであり、前立腺癌の予後不良因子と考えられている。本研究では、TMPRSS2-ERG 融合遺伝子の break fusion site を標的とする pyrrole-imidazole (PI)ポリアミド（融合ポリアミド）を設計し、融合遺伝子の生成やヒト前立腺癌細胞に対する効果を検討した。

Gel shift assay によって、融合ポリアミドが TMPRSS2-ERG 融合遺伝子の break fusion site に結合することを確認した。この融合ポリアミドと融合遺伝子の break fusion site に結合しない対照 PI ポリアミドの前立腺癌細胞に対する効果を比較検討した。ヒト前立腺癌 LNCaP 細胞は、アンドロゲン依存性に TMPRSS2-ERG 遺伝子再構成を起こすが、この現象は FISH 解析による TMPRSS2 と ERG の共局在によって観察できる。融合ポリアミドは、アンドロゲン依存性に増加する TMPRSS2 と ERG の共局在陽性細胞の割合を減少させた。融合ポリアミドは、LNCaP 細胞におけるアンドロゲン依存性の融合遺伝子の mRNA 発現増加を抑制した。すでに TMPRSS2-ERG 融合遺伝子を有している VCaP 細胞においては、融合ポリアミドによる融合遺伝子の発現抑制効果は認められず、融合ポリアミドは、アンドロゲン依存性の TMPRSS2-ERG 遺伝子再構成過程を特異的に抑制することが示された。

融合ポリアミドは、LNCaP 細胞のアンドロゲン依存性の増殖と遊走を抑制した。VCaP 細胞やアンドロゲン受容体陰性の PC3 細胞においては、融合ポリアミドのこれらの効果は観察されなかった。LNCaP 細胞のヌードマウスへの皮下移植モデルにおいても、融合ポリアミドの投与は、腫瘍増殖を抑制し、アポトーシスマーカーの発現を増加させた。

以上の本研究結果は、ホルモン依存性の遺伝子再構成を break fusion site を標的とする PI ポリアミドで抑制できることを示した独創性の高いものである。さらに、この融合ポリアミドによる抗腫瘍効果を細胞の培養系及びマウスへの移植モデルにおいて確認しており、前立腺癌の新規癌治療法の開発に発展できる。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成 27 年 2 月 18 日