

論文の内容の要旨

氏名：高 田 将 吾

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：新規アンドロゲン応答遺伝子 ABHD2 の同定と前立腺癌細胞内における機能解析

【目的】

アンドロゲン受容体（androgen receptor ; AR）は、前立腺癌の発生に重要な役割を果たしており、AR シグナル伝達は、アンドロゲン応答遺伝子の発現を介して、前立腺癌の進行に深く関わっている。我々は、ChIP-sequence 法を用いて、ヒト前立腺癌組織において過剰発現する新規アンドロゲン応答遺伝子を見出し、今回その中から ABHD2 (α/β -hydrolase domain-containing protein 2) に着目し、機能解析を行った。

【方法】

LNCaP 細胞と、PC3 細胞を使用し、qRT-PCR と Western blot analysis にてジヒドロテストステロン投与での ABHD2 のアンドロゲン応答性の検討を行った。日本大学医学部附属板橋病院にて前立腺全摘除術を施行した 102 例を使用し、抗 ABHD2 抗体による免疫組織染色を実施した。ABHD2 を特異的に抑制する small interfering RNA (siRNA) を使用し、MTS assay、migration assay、apoptosis assay を実施し、ABHD2 抑制による各影響を検討した。抗アポトーシス作用を有する PI3K 経路への ABHD2 の関与があるかを Western blot analysis にて解析した。また、*in vivo* では、LNCaPs 細胞をヌードマウスに移植し、形成した腫瘍に対し siRNA を注入することで、ABHD2 抑制の腫瘍増殖能への影響を検討した。

【結果】

LNCaP 細胞において、リガンド刺激により mRNA および蛋白質レベルで ABHD2 の発現量が増加することを確認した。PC3 細胞では ABHD2 の発現量の増加は認められなかった。前立腺癌の臨床検体を用いた免疫染色では、ABHD2 の発現強度は Gleason score と相関し、独立した予後予測因子であることが判明した。ABHD2 の発現を特異的に抑制する siRNA を用いて、MTS assay、migration assay、apoptosis assay を実施し、ABHD2 の発現抑制により細胞増殖および遊走能が抑制され、アポトーシスは促進された。また、LNCaP 細胞に docetaxel 投与することによって ABHD2 の発現量の増加を認めた。さらに、ABHD2 を発現抑制することで docetaxel 投与下での LNCaP 細胞のアポトーシスがより促進される傾向にあったことから、ABHD2 の発現が docetaxel 治療抵抗性に関与している可能性が示唆された。PI3K 経路への影響としては、ABHD2 を発現抑制することで AKT のリン酸化が抑制された。*in vivo* においては、siRNA 投与にて ABHD2 の発現を抑制させると有意な腫瘍増殖抑制作用を示した。

【結論】

本研究の結果より、ABHD2 が前立腺癌増殖および転移において重要な役割を果たしていることが考えられた。今後は、前立腺癌細胞における ABHD2 賦活系の解析などを行うことによって、ABHD2 を標的とした新たな治療法の開発や診断マーカーとしての応用へと繋がる可能性が示唆された。