

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主 査） 教授 榎 島 誠

（副 査） 教授 増 田 しのぶ 教授 吉 野 篤 緒

教授 山 本 樹 生

アンドロゲン受容体（AR）は、前立腺癌の発生・病態において重要な役割をしている。アンドロゲンシグナル経路を阻害する内分泌療法が前立腺癌の治療に有効である。しかし、進行性前立腺癌において内分泌治療抵抗性が問題となり、抗がん剤 docetaxel が利用されるが効果は限定的である。内分泌治療抵抗性すなわち去勢抵抗性前立腺癌においても、AR を介するアンドロゲンシグナル経路が病態に関与することが報告されているが、詳細な分子機構には不明な点が多い。本研究では、新規アンドロゲン応答遺伝子 α/β -hydrolase domain-containing protein 2 (ABHD2) に着目し、その前立腺癌における機能を解析した。

ChIP-sequence 法によって同定されたアンドロゲン応答遺伝子群のうち、前立腺癌における機能が十分に解明されていない ABHD2 に着目した。前立腺癌 LNCaP 細胞において、アンドロゲン依存性に ABHD2 の mRNA 及びタンパク質発現が増加した。AR 陰性前立腺癌細胞 PC3 では、ABHD2 のアンドロゲン依存性の発現増加は見られなかった。前立腺癌の臨床検体の解析にて、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った。前立腺癌 LNCaP 細胞において ABHD2 のノックダウン実験を行った結果、ABHD2 のノックダウンは、細胞増殖や遊走能を抑制し、アポトーシスを促進した。興味深いことに、docetaxel は、LNCaP 細胞での ABHD2 の発現を増加させ、また ABHD2 のノックダウンは、docetaxel 投与によるアポトーシスを促進した。ABHD2 のノックダウンは、AKT のリン酸化を抑制した。ヌードマウスへの移植実験によって、ABHD2 のノックダウンは腫瘍増殖を抑制した。以上の結果より、アンドロゲン応答遺伝子の ABHD2 は、AKT のリン酸化などを介して、細胞増殖や遊走能を刺激し、アポトーシスを抑制する因子であることが示された。本論文は、注意深い実験・解析によって、ABHD2 が前立腺癌の病態に関与する新規因子であることを明らかにしており、新規診断・治療の開発へ発展できるものである。

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28年2月17日