

論文の内容の要旨

氏名：山 本 慎一郎

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：去勢抵抗性前立腺癌における OCT1 の機能解析

アンドロゲンおよびアンドロゲン受容体（androgen receptor: AR）を介したアンドロゲンジグナル経路が前立腺癌の増殖・進行に重要な役割を果たしている。進行性前立腺癌に対するホルモン療法は有効な治療だが、次第にホルモン療法が効かなくなる去勢抵抗性前立腺癌（castration resistant prostate cancer: CRPC）となってしまうことが問題である。Octamer transcription factor 1 (OCT1)は前立腺においては AR と協調して転写因子として働く。これまでの前立腺癌における OCT1 の機能解析では、ホルモン療法感受性前立腺癌細胞である LNCaP 細胞において最も高発現の OCT1 標的遺伝子が acyl-coenzyme A synthetase 3 (ACSL3)であることや、ACSL3 が前立腺癌細胞内でのテストステロン合成を介して前立腺癌の進展に働くことが報告されているが、CRPC モデル細胞における OCT1 の働きは明らかではなかった。

本研究では、OCT1 による CRPC の進行に関わる分子作用機序の解明を目的とする。CRPC モデルとして 22Rv1 細胞を用いて OCT1 の機能を解析した。

まず 22Rv1 細胞において LNCaP 細胞に比較して OCT1 が高発現であることを western blotting により見出した。次に、22Rv1 細胞を用いて small interfering RNA (siRNA) により OCT1 を特異的に抑制することで、増殖能、遊走能が抑制されることを示し、CRPC において OCT1 が腫瘍の増殖進展を促進することが示唆された。さらに siRNA により OCT1 の発現を抑制した 22Rv1 細胞を用いて、マイクロアレイ解析ならびに qRT-PCR を行い、22Rv1 細胞における AR および OCT1 の標的遺伝子群として kinesin family member 15 (KIF15)、NUF2, NDC80 kinetochore complex component (NUF2)、non-SMC condensin I complex subunit G (NCAPG)、disks large associated protein 5 (DLGAP5)、anillin actin binding protein (ANLN)の 5 遺伝子を同定した。siRNA を用いて NUF2 の発現を抑制することで 22Rv1 細胞の増殖が抑制され、KIF15、NUF2、DLGAP5 の発現を抑制することで 22Rv1 細胞の遊走能が抑制された。加えて LNCaP 細胞において AR および OCT1 の標的遺伝子として見出されている ACSL3 は 22Rv1 細胞においても AR および OCT1 の標的遺伝子であり、ACSL3 を抑制することで 22Rv1 細胞の細胞増殖能が抑制されることを確認した。

本研究により、CRPC における AR および OCT1 の標的遺伝子として新たに見出した 5 つの遺伝子は、ACSL3 とともに CRPC の進行に関わるものが想定され、さらなる研究により前立腺癌の治療標的や予後予測因子となり得る可能性が示唆された。