

論文内容要旨

Restoration of fibroblast growth factor receptor 2IIIb enhances the chemosensitivity of human prostate cancer cells.

(前立腺癌細胞における FGFR2IIIb の発現回復は化学療法感受性を増強する)

Oncology Reports, 32(1) : 65–70, 2014.

主指導教員：松原 昭郎教授

(統合健康科学部門 腎泌尿器科学)

副指導教員：平川 勝洋教授

(応用生命科学部門 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学)

副指導教員：亭島 淳 講師

(統合健康科学部門 腎泌尿器科学)

正路 晃一

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

前立腺癌は、男性の悪性新生物の1つであり、米国では男性の癌死の第2位を占める。前立腺癌は、アンドロゲン依存性に増殖する特性をもち、アンドロゲン除去療法が奏効する。しかし早晩、同療法に抵抗性となり、治療効果が消失する。この状態を去勢抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer: CRPC) と称し、現時点では化学療法が延命効果の期待できる唯一の治療手段である。しかしその効果はきわめて限定的なため、化学療法の感受性を高める工夫や分子標的治療など新たな治療戦略の開発が喫緊の課題となっている。

正常前立腺組織において、線維芽細胞増殖因子 (FGF) を介したシグナル伝達は、上皮-間質相互作用における前立腺組織の恒常性維持に関与する。アンドロゲン刺激によって間質細胞から分泌される FGF7 と FGF10 は、前立腺上皮細胞に発現する FGF 受容体 2 (FGFR2) のスプライシングバリエーションの1つである FGFR2IIIb がその特異的受容体となる。このシグナル伝達経路は細胞増殖、細胞分化、アポトーシスに関与しており、FGFR2IIIb の発現消失や異常が、CRPC 患者の前立腺癌組織やアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株で認められる。一方、FGFR2IIIb をアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株に発現回復することによって、細胞増殖は抑制され、アポトーシスが誘導されることから、FGFR2IIIb を介した経路の破綻は CRPC 獲得の分子機構として重要である。

以上をふまえ本研究では、CRPC に対する新たな治療戦略を目指し、CRPC 細胞に対する化学療法と FGFR2IIIb 移入の併用効果およびその機序を追求した。

方法としては、FGFR2IIIb の発現を認めない CRPC 細胞株 PC-3 に FGFR2IIIb を移入した安定発現細胞株 (PC3-R2IIIb) とベクターのみを移入した細胞株 (PC3-neo) を作成した。これらの細胞株に抗がん剤としてそれぞれ作用機序の異なるドセタキセル、シスプラチン、フルオロウラシル、ゾレドロン酸を添加し、細胞増殖抑制効果を MTT アッセイで解析した。また、アポトーシス関連蛋白、上皮間葉系マーカー、化学療法感受性に関連する蛋白の発現をウェスタンブロット法で解析した。

その結果、PC-3R2IIIb では PC-3neo に比較して細胞増殖は有意に抑制され、カスパーゼ 3 の発現増強、間葉系マーカーである N-カドヘリン、ビメンチンの発現減弱を認めた。また、抗がん剤添加による PC-3R2IIIb の増殖抑制効果は、いずれの抗がん剤を用いた場合でも PC-3neo より有意に高く、その効果はドセタキセルにおいて最も著明であった。さらにドセタキセルの添加では濃度依存性に活性型カスパーゼ 3 の発現増強を認め、アポトーシスの誘導を介して化学療法感受性が増強されることが示唆された。そこで、ドセタキセル感受性を制御するアポトーシス経路の蛋白の発現を検討したところ、PC-3R2IIIb では PC-3neo に比較してサバイビンおよび XIAP の発現減弱と p21 の発現増強を認めた。また、PC-3R2IIIb において p21 のノックダウンを行ったところ、ドセタキ

セルの添加による細胞増殖抑制効果はさらに有意に増強された。サバイビン、XIAP は、いずれも化学療法抵抗性に関与する分子であることから、FGFR2IIIB シグナルの回復によるドセタキセル感受性の増強はこれらの分子の発現減弱に関与することが示唆された。また、PC-3R2IIIB における p21 はドセタキセルに反応性に増強し、抵抗性に働いていることが示唆された。

本研究により、CRPC 細胞において FGFR2IIIB の発現回復が、間葉上皮移行およびアポトーシス誘導を介して化学療法感受性を増強することが明らかにされた。ドセタキセルを用いた化学療法は現在、CRPC 患者に対する標準治療ではあるが効果は極めて限定的であり、本研究の結果は CRPC 治療に新たな展開をもたらすことが期待される。