

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	正路 晃一
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Restoration of fibroblast growth factor receptor 2IIIb enhances the chemosensitivity of human prostate cancer cells.</p> <p>(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)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 杉山 一彦</p> <p>審査委員 教 授 神谷 研二</p> <p>審査委員 教 授 河野 修興</p>			
<p>[論文審査の要旨]</p> <p>前立腺癌は、アンドロゲン依存性の特性を持ち、アンドロゲン除去療法が奏効する。しかし、治療開始時には寛解が得られても最終的にはアンドロゲン依存性を消失し、去勢抵抗性と呼ばれるきわめて悪性の癌へと進行する。これに対して延命効果の期待できる唯一の治療手段は癌化学療法であるが、その効果はきわめて限定的であることから、癌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。</p> <p>そこで、本論文では前立腺癌のアンドロゲン依存性消失に密接に関与する線維芽細胞増殖因子受容体 (FGF Receptor) Type 2 IIIb isoform (以下、FGFR2IIIb) に着目した。FGFR2IIIb は正常前立腺の上皮細胞に発現し、アンドロゲンの存在下に間質とコミュニケーションをとりながら前立腺の増殖制御、分化誘導、恒常性保持に重要な働きをする膜受容体型チロシンキナーゼである。このFGFR2IIIbは、前立腺癌になってもアンドロゲン依存性の段階では発現が保持されるが、アンドロゲン依存性から去勢抵抗性への悪性化の過程で発現が消失すること、去勢抵抗性となった癌にFGFR2IIIbを強制発現させるとアンドロゲン依存性の特性を回復することがこれまでの研究でわかっている。このような背景をふまえ、本論文では、去勢抵抗性前立腺癌に対する新たな治療戦略を探る目的で、既存の癌化学療法剤とFGFR2IIIb導入の併用効果を検討した。</p>			

まず、FGFR2IIIb の発現を認めない去勢抵抗性前立腺癌細胞株 PC-3 に FGFR2IIIb を導入した安定発現細胞株 PC3-R2IIIb とベクターのみを導入した細胞株 PC3-neo を作成した。得られた PC3-R2IIIb は PC3-neo に比較して細胞生存率が有意に低く、アポトーシス蛋白カスパーゼ 3 の発現は上昇、間葉系マーカー N カドヘリンおよびビメンチンの発現は減弱しており、FGFR2IIIb 導入は PC-3 細胞に対して増殖を抑制し、アポトーシス誘導を増強、上皮間葉移行を抑制すると考えられた。

次に、去勢抵抗性前立腺癌患者に対して臨床的に使用される癌化学療法剤フルオロウラシル (5-FU)、ゾレドロン酸 (ZDA)、シスプラチン (CDDP)、ドセタキセル (DTX) を PC3-R2IIIb と PC3-neo に添加したところ、いずれの薬剤においても PC3-R2IIIb および PC-3neo の細胞生存率は有意に抑制された。しかし、PC3-R2IIIb の増殖抑制に必要な 5-FU、ZDA、CDDP の濃度は PC-3neo の 1/10、DTX では 1/100 であった。さらに DTX 添加では PC3-R2IIIb において他の薬剤ではみられない活性型カスパーゼ 3 の発現増強を濃度依存性に認めた。このように PC-3 細胞への FGFR2IIIb 導入は癌化学療法感受性を増強し、とくに DTX でその効果が高いと考えられた。そこで、FGFR2IIIb による DTX 感受性増強のメカニズムを追求するために DTX 感受性関連蛋白の発現を検討したところ、PC-3R2IIIb では PC-3neo に比較して抗アポトーシス蛋白サバイビンおよび XIAP の発現減弱を認めた。このことから、FGFR2IIIb による DTX 感受性増強には抗アポトーシス因子の発現減弱が関与することが示唆された。

以上の結果から、本論文は去勢抵抗性前立腺癌細胞に FGFR2IIIb の発現を回復させることによってアポトーシス誘導、上皮間葉移行の抑制を介して癌化学療法感受性を増強することを明らかにしたものであり、去勢抵抗性前立腺癌に対する新たな治療法開発に繋がるものとして高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。