

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 清水 宏輔

〔題名〕

ARHGAP29 expression may be a novel prognostic factor of cell proliferation and invasion in prostate cancer

(ARHGAP29 発現は前立腺癌における細胞増殖と浸潤の新規予後予測因子になり得る)

〔要旨〕

前立腺癌は世界の男性の癌罹患率で 2 番目、癌死亡率で 5 番目に位置する悪性腫瘍である。局所進行性・転移性前立腺癌に対しては androgen deprivation therapy (ADT) が治療の主体となるが、その多くが ADT に対して抵抗性となり去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に移行する。近年、CRPC に対する新規治療薬が多数承認されおり治療選択が広がっているにも関わらず、予後不良な病態である。Androgen receptor (AR) signal の変化が前立腺癌における去勢抵抗性の獲得に関連することは知られているが、未解明の点が多く、前立腺癌の進展メカニズムの解明が望まれている。

Yes-associated protein (YAP) は、Hippo 経路で中心的な役割を果たす転写共役因子であり、その活性化は細胞増殖と発癌を調節する。YAP の活性化は様々な悪性腫瘍で報告されており、腫瘍に移動性および浸潤性の能力をもたらす。いくつかの研究は、YAP の発現が前立腺癌と密接に関連していることを示唆している。さらに YAP は Rho GTPase 活性化タンパク質 29 (ARHGAP29) を介して細胞骨格に関連する F-actin の不安定化を調節することが明らかになっており、ARHGAP29 が癌転移に関連していることを示唆している。本研究では、4 つの前立腺癌細胞株 (22Rv1、LNCaP、DU145、PC-3) で ARHGAP29 の機能解析を行い、ARHGAP29 発現が最も低い LNCaP および DU145 細胞に対して ARHGAP29 をアップレギュレーションすることで細胞増殖能、浸潤能が促進することが明らかになった。反対に、発現レベルが最も高い PC-3 細胞で ARHGAP29 をノックダウンすると、細胞増殖と浸潤が大幅に減少した。さらに、根治的前立腺切除術を受けた 133 人の患者からの標本の免疫組織化学を実施し、ARHGAP29 発現と前立腺癌患者の予後について臨床的関連を解析したところ、多変量解析により、ARHGAP29 は生化学的無増悪生存期間の独立した予後因子であることが示された ($P=0.0123$)。これらの発見は、前立腺癌において ARHGAP29 が潜在的な予後予測のバイオマーカーとなり、また治療標的となる可能性があることが示された。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1608号	氏 名	清水 宏輔
論文審査担当者	主査教授	田 邊 剛	
	副査教授	清水 宏	
	副査教授	松山 弘寿	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
ARHGAP29 expression may be a novel prognostic factor of cell proliferation and invasion in prostate cancer (ARHGAP29 発現は前立腺癌における細胞増殖と浸潤の新規予後予測因子になり得る)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
ARHGAP29 expression may be a novel prognostic factor of cell proliferation and invasion in prostate cancer (ARHGAP29 発現は前立腺癌における細胞増殖と浸潤の新規予後予測因子になり得る)			
掲載雑誌名 Oncology Reports			
Vol. 44 Issue 6 P. 2735-2745 (2020年12月 掲載・掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>局所進行性・転移性前立腺癌に対してはandrogen deprivation therapy (ADT) が治療の主体となるが、その多くがADT に対して抵抗性となり去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に移行する。近年、CRPC に対する新規治療薬が多数承認されおり治療選択が広がっているにも関わらず、予後不良な病態である。CRPC の発生機序については未解明の点が多く、前立腺癌の進展メカニズムの解明が望まれている。</p> <p>Yes-associated protein (YAP) は、Hippo 経路で中心的な役割を果たす転写共役因子であり、その活性化は細胞増殖と発癌を調節する。YAP の活性化は様々な悪性腫瘍で報告されており、腫瘍に遊走能および浸潤能に影響をもたらす。これまで前立腺癌についても YAP 発現との関連について幾つかの論文が報告されている。さらに YAP は Rho GTPase 活性化タンパク質 29 (ARHGAP29) を介して細胞骨格に関連する F-アクチンの不安定化を調節することが胃癌細胞株で明らかにされており、ARHGAP29 が癌転移に関連していることを示唆している。</p> <p>本研究では、4つの前立腺癌細胞株 (22Rv1、LNCaP、DU145、PC-3) で ARHGAP29 との関連について解析を行い、さらに根治的前立腺切除術を受けた 133 人の患者標本を用いて免疫組織化学を実施し、ARHGAP29 発現と前立腺癌患者の予後との間の臨床的関連を解析した。</p> <p>細胞株を用いた実験では、ARHGAP29 の発現が最も低い LNCaP および DU145 細胞で ARHGAP29 のアップレギュレーションが細胞増殖能、浸潤能を促進することが明らかになった。反対に、発現レベルが最も高い PC-3 細胞での ARHGAP29 ノックダウンは、細胞増殖と浸潤を大幅に減少させた。臨床検体を用いた実験では、ARHGAP29 の発現レベルはリスク分類と相関があり、ARHGAP29 発現が高い程、前立腺癌患者の予後は有意に悪かった (P=0.0123)。多変量解析により ARHGAP29 は生化学的無増悪生存期間の独立した予後因子であることが示された (P=0.037)。</p> <p>本研究の結果、ARHGAP29 は前立腺癌の進行や予後に関わり潜在的な予後予測バイオマーカーおよび治療標的となる可能性があること、今後 CRPC のメカニズムの解明に役立つ可能性があることを示した。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			