

(様式3号)

## 学位論文の要旨

氏名 佐本 征弘

〔題名〕

Novel bone microenvironment model of castration-resistant prostate cancer with chitosan fiber matrix and osteoblasts

(キトサンナノ繊維細胞培養基材を用いた、新規の去勢抵抗性前立腺癌骨微小環境モデルの作成)

〔要旨〕

前立腺癌細胞と骨芽細胞の相互作用は、前立腺癌骨転移の発生に不可欠である。近年、新規のアンドロゲン受容体標的薬 (ARAT) が、転移性去勢未治療前立腺癌 (mCNPC) や非転移性去勢抵抗性前立腺癌 (nmCRPC) に対して承認されているが、これらの薬剤と骨微小環境や腫瘍との関係を調べることは極めて重要である。今回、我々は去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) の骨微小環境を模倣した新規の *in vitro* 3次元微小環境モデルを確立し、アンドロゲン受容体標的薬の薬剤感受性と、アビラテロンとデュタステリドの併用療法の有効性を評価した。キトサンナノ繊維で表面をコートした細胞培養基材を用いて、GFPを導入したC4-2細胞 (CRPC細胞株) とRFPを導入したヒト骨髄由来間葉系幹細胞から分化した骨芽細胞を共培養し、去勢抵抗性前立腺癌の骨微小環境を模倣した。骨芽細胞とC4-2細胞の増殖はCell3 iMager duos (SCREEN) を用いて生細胞のまま解析し、骨芽細胞を維持したまま、最大30日間C4-2細胞の持続的な増殖を観察できた。また、骨芽細胞と共培養したC4-2細胞では、TGF- $\beta$ の発現が増加し、上皮間葉転換 (EMT) が促進されたことから、アンドロゲン受容体標的薬に対する抵抗性が示された。このモデルを用いて、各薬剤のIC<sub>50</sub>と、アビラテロンとデュタステリドの併用効果を評価した。アビラテロンとデュタステリドの併用療法は、それぞれの単剤投与と比較して、C4-2細胞の増殖を相乗的に抑制し、これは、ARアゴニストである3-keto-5 $\alpha$ -abirateroneの減少によるものと考えられた。我々の新規骨微小環境モデルは、前立腺癌の薬剤感受性の評価に有用であり、今後このモデルは、前立腺癌の微小な骨転移から臨床的な骨転移に至るまでの未知のメカニズムの解析に役立つ可能性がある。

## 学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第1642号	氏名	佐本 征弘
論文審査担当者	主査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	松山 弘寿	
	副査教授	玉田 耕治	
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。)			
Novel bone microenvironment model of castration-resistant prostate cancer with chitosan fiber matrix and osteoblasts (キトサンナノ繊維細胞培養基材を用いた、新規の去勢抵抗性前立腺癌骨微小環境モデルの作成)			
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。)			
Novel bone microenvironment model of castration-resistant prostate cancer with chitosan fiber matrix and osteoblasts (キトサンナノ繊維細胞培養基材を用いた、新規の去勢抵抗性前立腺癌骨微小環境モデルの作成)			
掲載雑誌名 Oncology letters vol.22: 689 (2021年7月掲載)			
(論文審査の要旨)			
<p>前立腺癌細胞と骨芽細胞の相互作用は、前立腺癌骨転移の発生に不可欠である。近年、新規のアンドロゲン受容体標的薬 (ARAT) が、転移性去勢未治療前立腺癌 (mCRPC) や非転移性去勢抵抗性前立腺癌 (nmCRPC) に対して承認されているが、これらの薬剤と骨微小環境や腫瘍との関係を調べることは極めて重要であると考えられる。</p> <p>学位申請者らは、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) の骨微小環境を模倣した新規の <i>in vitro</i> 3次元微小環境モデルを確立し、アンドロゲン受容体標的薬の薬剤感受性と、アビラテロンとデュタステリドの併用療法の有効性を評価した。キトサンナノ繊維で表面をコートした細胞培養基材を用いて、GFPを導入したC4-2細胞 (CRPC細胞株) とRFPを導入したヒト骨髄由来間葉系幹細胞から分化した骨芽細胞を共培養し、去勢抵抗性前立腺癌の骨微小環境を模倣した。骨芽細胞とC4-2細胞の増殖はCell3 iMager duos (SCREEN) を用いて生細胞のまま解析し、骨芽細胞を維持したまま、最大30日間C4-2細胞の持続的な増殖を確認した。また、骨芽細胞と共培養したC4-2細胞では、TGF-<math>\beta</math>の発現が増加し、上皮間葉転換 (EMT) が促進されたことから、アンドロゲン受容体標的薬に対する抵抗性が示唆された。このモデルを用いて、アンドロゲン受容体標的薬のIC50と、アビラテロンとデュタステリドの併用効果を評価した。アビラテロンとデュタステリドの併用療法は、それぞれの単剤投与と比較して、C4-2細胞の増殖を相乗的に抑制し、これは、ARアゴニストである3-keto-5<math>\alpha</math>-abirateroneの減少によるものと考えられた。</p> <p>これら一連の研究により、キトサンナノ繊維細胞培養基材を用いた新規骨微小環境モデルは、前立腺癌の薬剤感受性の評価に有用であり、今後このモデルは、前立腺癌の微小な骨転移から臨床的な骨転移に至るまでの未知のメカニズムの解析に役立つ可能性があると考えられた。</p> <p>本研究は、去勢抵抗性前立腺癌の骨微小環境を模倣した新規の <i>in vitro</i> 3次元微小環境モデルを確立し、アンドロゲン受容体標的薬の薬剤感受性とアビラテロンとデュタステリドの併用療法の有効性を示しており、モデルの解析によって、骨転移の未知のメカニズムの解析に役立つ可能性があると考えられ、学位論文として十分に価値あるものと認められた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			