

氏 名	高 原 健
(ふりがな)	(たかはら きよし)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成 25 年 1 月 12 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題名	Human prostate cancer xenografts in <i>lit/lit</i> mice exhibit reduced growth and androgen-independent progression
	( <i>lit/lit</i> マウスにおいて前立腺癌細胞皮下移植腫瘍 のホルモン依存性、非依存性発育は抑制される)
論文審査委員	(主) 教授 内 山 和 久 教授 岡 田 仁 克 教授 大 槻 勝 紀

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

#### 《背 景》

Growth hormone/insulin-like growth factor-I (GH/IGF-I) 系は前立腺癌のリスクに相関すると言われている。下垂体 GH-releasing hormone receptor (GHRHR) の変異による機能不全のため、続発的に GH と IGF-I の分泌が抑制されているマウス(*lit* マウス)において、ヒト乳癌細胞の発育遅延と、マウス前立腺癌発症モデルにおける前立腺癌の増殖抑制が報告されている。

#### 《目的と方法》

GH/IGF-I 系がヒト前立腺癌の androgen-responsive、castration-resistant、androgen-independent の各 3 段階での発育にどのような影響を及ぼしているのかを評価

するため、LNCaP 細胞（アンドロゲン依存性ヒト前立腺癌細胞株）と PC3 細胞（アンドロゲン非依存性ヒト前立腺癌細胞株）を正常、あるいは除睾術を施行した Nod/SCID *lit/lit* マウス(homo)と Nod/SCID *lit+*マウス(hetero)の皮下に移植し、腫瘍の発育を比較検討した。*in vitro* の実験系では、*lit/lit*、*lit+*マウスの血清を用いることにより、LNCaP 細胞と PC3 細胞の増殖能を BrdU assay で、また PI3K/AKT、MAPK のシグナル伝達系の賦活化を Western Blotting 法により検討した。

## 《結 果》

*lit/lit* マウスと *lit+*マウスにおいて、体重、血清 GH・IGF-I 値(ng/ml)で著明な差を認めた。除睾術前後の *lit/lit* マウスにおいて、LNCaP 細胞移植腫瘍発育率と Prostate specific antigen (PSA) 上昇率は、*lit+*マウスと比較し、著明に抑制された。また PC3 細胞においても移植腫瘍発育率は、*lit/lit* マウスにおいて著明に抑制された。次に *in vivo* の結果を裏付けするために施行された *lit/lit*マウスと *lit+*マウスの血清を使用した *in vitro* の実験において、LNCaP 細胞と PC3 細胞の増殖能は、*lit+*マウス血清時と比較し、*lit/lit* マウス血清使用時に著明に抑制された。

また *lit/lit* マウス血清使用時に抑制された細胞増殖能は、recombinant GH、IGF-I 付加において rescue されたが、GH と比較し IGF-I 付加時に有意に rescue された。またシグナル伝達系の賦活化を調べた Western Blotting 法の結果では、*lit/lit* マウス血清を使用した *in vitro* での前立腺癌細胞において、MAPK 経路よりも PI3K/AKT 経路が主要な活性経路であることが示された。

## 《結 語》

今回のわれわれの *lit/lit* マウスを用いた前立腺癌細胞皮下移植モデルの研究から、GH、IGF-I は androgen-responsive、castration-resistant、androgen-independent の各 3 段階においていずれも前立腺癌の発育を抑制していた。また *lit/lit* マウスと *lit+*マウスの血清を用いた *in vitro* での実験結果は *in vivo* の結果を強く支持し、また GH/IGF-I 系にお

いて IGF-I が前立腺癌増殖に寄与する主要因子であり、主として PI3K/AKT 経路 を活性化させることが示された。

## 論文審査結果の要旨

前立腺癌における治療（手術療法、放射線療法、ホルモン療法）の発展はめざましく、多数の早期前立腺癌患者が治療の対象となり、有効な治療成績が報告されてきた。しかしながら進行性前立腺癌の一般的な治療手段であるアンドロゲン遮断療法は、その近接効果は著明であるが、多くの症例で数年以内に治療抵抗性の再燃癌となる。この再燃前立腺癌に対しては、未だ有効な治療法が確立されていないのが現状であり、ホルモン非依存性状態を引き起こす、生物学的事象の早期解明が望まれる。本研究では、前立腺癌のリスクに相関するといわれている Growth hormone/insulin-like growth factor-I (GH/IGF-I) 系に着目している。実験系として、下垂体 GH-releasing hormone receptor (GHRHR) の変異による機能不全のため、続発的に GH と IGF-I の分泌が抑制されているマウス (*lit* マウス) を使用している。*lit* マウスのヒト前立腺癌細胞皮下移植モデルの結果は、ヒト前立腺癌の androgen-responsive、castration-resistant、androgen-independent の各 3 段階において、いずれも前立腺癌の発育を抑制することが示された。また *lit* マウスの血清を用いた *in vitro* の実験結果は *in vivo* の実験結果を強く支持し、GH/IGF-I 系において IGF-I が前立腺癌増殖に寄与する主要因子であり、メインに PI3K/AKT 経路を活性化させることを示している。今後、GH/IGF-I 系をターゲットとした、前立腺癌ホルモン療法を開発していく上で、本研究は有意義な結果を示していると考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

The Prostate 71(5): 525-537, 2011