

課題名：ホルモン療法抵抗性前立腺癌における細胞間連絡 機構の解明と治療法への応用

申請者

名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野 助教 内木 拓

共同研究者

名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野 講師 河合 憲康

名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野 助教 安藤 亮介

名古屋市立大学大学院医学研究科 実験病態病理学講座 助教 内木 綾

名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野 臨床研究医 飯田 啓太郎

研究目的

前立腺癌の治療の基本は、アンドロゲンを抑えるホルモン療法であるが、一定の時期を経るとホルモン療法抵抗性になるという解決すべき課題がある。前立腺癌がホルモン療法抵抗性となる機序はいまだ分かっておらず、その病態を解明するためのモデルも少ない。私たちは最近、独自のホルモン療法抵抗性前立腺癌モデルを樹立し、未解明だった増殖メカニズムの解析を行ってきた。そして今回、そのモデル解析によって、抵抗性獲得とともに発現が低下する connexin43(Cx43)を同定した。私たちは、Cx43 が細胞同士の連絡・輸送を担うタンパク質であることに着目し、ホルモン療法抵抗性前立腺癌は Cx43 の発現を回復することで、効率的な薬物療法を行えるのではとの発想に至った。これらの成果を用い本研究では、細胞間連絡機構に着目した、ホルモン療法抵抗性前立腺癌に対する新しい遺伝子治療法開発のための、基礎的研究を行う。

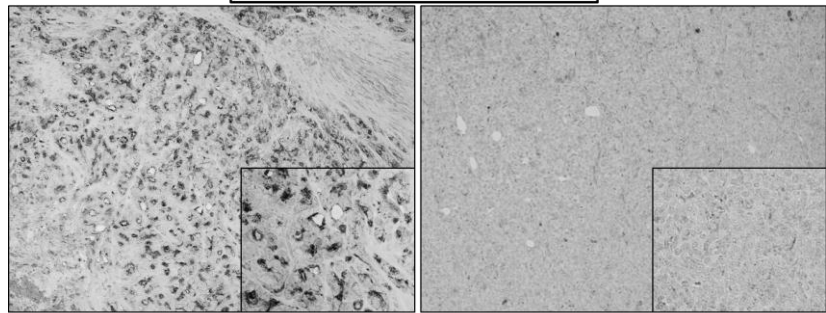
研究実施内容

私たちは、独自の前立腺癌高発現動物モデルから得られた癌組織を、去勢したマウス皮下に移植し長期に継代することで、アンドロゲンの枯渇した状態でも、安定して増殖する腫

瘍を得ることができ、さらにそこから細胞株を樹立できた。この細胞株は、マウスの前立腺への同所移植や尾静脈投与を行うことで、安定的に骨転移を起こすことが分かり、新たな転移モデルを確立することに成功した。そこで、本モデルに

においてホルモン療法抵抗性に関与する因子を探索するため、抵抗性を獲得する前後でcDNA マイクロアレイ解析を行った。すると抵抗性の癌で発現低下を認め、文献上報告のない、Cx43 を新たに同定することが出来た。さらに免疫組織学的解析で、抵抗性前立腺癌においてCx43の発現低下を認めることを世界で初めて確認した(下図)。そこで、ヒト前立腺針生検検体を用いて免疫染色を行った。しかしホルモン療法感受性の癌病巣にはCx43の発現が非常に微弱にしか存在しなかった。今後抗体を変更して検証を加え、前立腺癌の悪性度である Gleason score と発現強度との関係を検証していく予定である。

Cx43の免疫組織学的解析



Cx43はホルモン療法抵抗性前立腺癌で発現低下を示す。
左：通常の前立腺癌 右：ホルモン療法抵抗性前立腺癌