

論 文 内 容 要 旨

題目 Galectin-3 Is Implicated in Tumor Progression and Resistance to Anti-androgen Drug Through Regulation of Androgen Receptor Signaling in Prostate Cancer

(ガレクチン-3 は、前立腺癌におけるアンドロゲン受容体シグナル伝達の調節を介して腫瘍進展および抗アンドロゲン剤耐性に関与している)

著者 TSOGT-OCHIR DONDOO, TOMOHARU FUKUMORI, KEI DAIZUMOTO, TOMOYA FUKAWA, MIHO KOHZUKI, MINORU KOWADA, YOSHITO KUSUHARA, HIDEHISA MORI, HIROYOSHI NAKATSUJI, MASAYUKI TAKAHASHI and HIRO-OMI KANAYAMA

平成 29 年発行 ANTICANCER RESEARCH 第 37 巻第 125 ページから 134 ページに発表済

内容要旨

去勢抵抗性前立腺癌はホルモン治療に抵抗性であり、去勢抵抗性前立腺癌に対する治療法の確立は、前立腺癌治療の最も重要な課題の1つである。去勢抵抗性前立腺癌においては、アンドロゲン受容体が様々な分子による修飾を受け、テストステロンが去勢レベルにもかかわらず腫瘍細胞の増殖が促進され、腫瘍の浸潤能や遊走能が亢進する現象が生じると考えられている。

ガレクチン-3 はガラクトース結合レクチンの1つであり、さまざまな癌細胞の増殖、浸潤、遊走、血管新生、抗癌剤によるアポトーシス誘導に対する抵抗性に関与し、癌の進展において重要な役割をはたしていることが報告されている。われわれは、この癌の浸潤・転移における重要なキータンパク質の1つであるガレクチン-3 の前立腺癌細胞における役割を検討した。

ガレクチン-3 はホルモン非感受性前立腺癌細胞株の PC-3、DU-145 にのみ強発現する一方、ホルモン感受性前立腺癌細胞株の LNCaP に発現していないことを見出した。そこで LNCaP 細胞において、ガレクチン-3 を強発現させた細胞株 (LNCaP-Gal-3) を使用して前立腺癌細胞の浸潤能と遊走能に対する影響を、浸潤・遊走アッセイで検討したところ、ガレクチン-3 は LNCaP 細胞において浸潤能、遊走能を有意に促進させた ($p=0.0005$ 、 $p=0.0002$)。これらの作用は dihydrotestosterone (DHT) 投与に影響されず、ホルモン非依存的な作用であ

った。

細胞の増殖に関しては、ガレクチン-3 は足場非依存的な増殖を促進し、アンドロゲンレセプター阻害薬の MDV3100 を投与しても増殖は抑制されなかった。またマウスモデルによる検討では、精巣摘除による去勢術後もガレクチン-3 発現細胞 LNCaP-Gal-3 では腫瘍が有意に増殖し、男性ホルモン非依存的に細胞増殖することが証明された。

マイクロアレイアッセイによる検討では、LNCaP-Gal-3 細胞は、DHT 存在下でアンドロゲンレセプター関連遺伝子である kallikrein related peptidase 3 (KLK3) や transmembrane protease, serine 2 (TMPRSS2) の発現が増強し、アンドロゲンレセプター阻害薬のビカルタミドや MDV3100 では十分に発現が抑制されなかった。また LNCaP-Gal-3 細胞ではガレクチン-3 の発現を認めない LNCaP 細胞と比較して、DHT の存在下で腫瘍の PSA と TMPRSS2 の発現が有意に亢進し、抗アンドロゲン剤 (ビカルタミドおよび MDV3100) 投与時の PSA および TMPRSS2 の発現低下に抵抗性を示すことを見出した。ルシフェラーゼアッセイを利用して PSA の転写活性におけるガレクチン-3 の影響を検討したところ、LNCaP-Gal-3 細胞では細胞の PSA 転写活性が有意に促進されており、抗アンドロゲン剤である MDV3100 投与による PSA 転写活性低下に抵抗性を示した。

以上の結果から LNCaP 細胞において、ガレクチン-3 は細胞の遊走、浸潤能を男性ホルモン非依存的に促進し、PSA の転写活性およびさまざまなアンドロゲンレセプター関連遺伝子の発現を促進することによりビカルタミドや MDV3100 などの抗アンドロゲン剤に対する抵抗性獲得に関与することが明らかとなった。さらに、ガレクチン-3 は *in vitro* および *in vivo* において男性ホルモン非依存的に細胞の増殖を促進させることを明らかにした。以上より、ガレクチン-3 が去勢抵抗性前立腺癌において重要な治療標的分子であることが示された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1315 号	氏名	Dondoo Tsogt-Ochir
審査委員	主査 丹黒 章 副査 西岡 安彦 副査 片桐 豊雅		

題目 Galectin-3 Is Implicated in Tumor Progression and Resistance to Anti-androgen Drug Through Regulation of Androgen Receptor Signaling in Prostate Cancer

(ガレクチン-3 は、前立腺癌におけるアンドロゲン受容体シグナル伝達の調節を介して腫瘍進展および抗アンドロゲン剤耐性に関与している)

著者 TSOGT-OCHIR DONDOO, TOMOHARU FUKUMORI, KEI DAIZUMOTO, TOMOYA FUKAWA, MIHO KOHZUKI, MINORU KOWADA, YOSHITO KUSUHARA, HIDEHISA MORI, HIROYOSHI NAKATSUJI, MASAYUKI TAKAHASHI and HIRO-OMI KANAYAMA

平成 29 年発行 ANTICANCER RESEARCH 第 37 巻 125 ページから 134 ページに発表済

(主任教授 金山博臣)

去勢抵抗性前立腺癌はホルモン治療に抵抗性であり、これに対する治療法の確立は、最も重要な課題の1つである。去勢抵抗性前立腺癌においては、アンドロゲン受容体 (AR) が様々な分子による修飾を受け、テストステロンが去勢レベルにもかかわらず腫瘍細胞の増殖が促進され、腫瘍の浸潤、遊走能が亢進している。一方、ガレクチン-3 はガラクトース結合レクチンの1つであり、さまざまな癌細胞の増殖、浸潤、遊走や血管新生、抗癌剤によるアポトーシス誘導に対する抵抗性に関与し、癌の進展において重要な役割を果たしていることが報告されている。申請者らは、ガ

レクチン-3 がホルモン非感受性前立腺癌細胞株の PC-3、DU-145 に強発現するが、ホルモン感受性前立腺癌細胞株の LNCaP に発現していないことを見出し、LNCaP にガレクチン-3 を強発現させた細胞株 (LNCaP-Gal-3) を用いて前立腺癌細胞の浸潤・遊走能、細胞増殖、アンドロゲン依存性等について検討を行った。得られた結果は以下の通りである。

- 1) 浸潤・遊走アッセイにより、ガレクチン-3 は LNCaP の浸潤能、遊走能を有意に促進させた。この作用は dihydrotestosterone (DHT) 投与に影響されず、アンドロゲン非依存的であった。
- 2) 細胞増殖の検討では、ガレクチン-3 はアンドロゲンによる足場非依存的増殖を促進する一方、AR 阻害薬である MDV3100 を投与しても増殖は抑制されなかった。
- 3) マウスモデルによる検討では、LNCaP-Gal-3 は去勢術後も腫瘍が有意に増殖し、アンドロゲン非依存的に増殖することが確認された。
- 4) DNA マイクロアレイによる検討では、LNCaP-Gal-3 は、DHT 存在下でアンドロゲン関連遺伝子である kallikrein related peptidase 3 や transmembrane protease, serine 2 の発現が増強しており、AR 阻害薬のビカルタミドや MDV3100 により発現が有意に抑制されなかった。
- 5) ルシフェラーゼアッセイにより Prostate-specific antigen (PSA) の転写活性におけるガレクチン-3 の影響を検討したところ、LNCaP-Gal-3 では PSA 転写活性が有意に促進しており、MDV3100 を投与しても PSA 転写活性は低下しなかった。

以上の結果から、ガレクチン-3 は前立腺癌細胞の遊走・浸潤・増殖能をアンドロゲン非依存的に促進し、PSA およびアンドロゲン関連遺伝子の発現を促進することにより抗アンドロゲン剤に対する抵抗性獲得に関与することが明らかとなった。ガレクチン-3 が去勢抵抗性前立腺癌において重要な治療標的分子であることが示され、去勢抵抗性前立腺癌の治療法開発に寄与するところ大であり、学位授与に値すると判定した。