

志田 洋平 論文内容の要旨

主 論 文

p38MAPK activation is involved in androgen-independent proliferation of human prostate cancer cells by regulating IL-6 secretion

p38MAPK 活性は IL-6 分泌調節を介したヒト前立腺癌細胞の
アンドロゲン非依存性増殖に関与している

志田 洋平、井川 掌、計屋 知彰、酒井 英樹、金武 洋

Biochemical and Biophysical Research Communications, Volume 353, Issue 3,
16 February 2007, Pages 744-749

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：金武 洋 教授)

【緒 言】

進行前立腺癌は初期ホルモン療法に対して良好に反応するが、多くの症例で次第に治療抵抗性を示すようになる。このような前立腺癌はアンドロゲン非依存性に増殖し予後不良のため、前立腺癌治療戦略上の大きな問題である。しかしながらこのアンドロゲン非依存性増殖の機序は未だ不明な点が多い。

アンドロゲン非依存性増殖には様々な分子が関与していると考えられているが、注目すべき分子の1つに、インターロイキン-6 (IL-6) がある。進行性、ホルモン不応性前立腺癌患者では、しばしば血清 IL-6 が上昇しているのが観察され、血清 IL-6 高値の患者は非常に予後不良であるとの報告や、*in vitro* で IL-6 はヒト前立腺癌細胞の分化・増殖を促進するとの知見があることから、IL-6 はアンドロゲン非依存性増殖に深く関係していると思われるが、その調節機構の詳細は不明である。

また、前立腺癌はホルモン治療、放射線療法、化学療法といった様々な治療によりストレスを受けるにも関わらず次第にアンドロゲン非依存性を獲得していくことから、主にストレス刺激で活性化される MAP キナーゼ経路のひとつである SAPKs (p38MAPK、JNK) が、前立腺癌のアンドロゲン非依存性増殖、さらには IL-6 分泌調節に関与している可能性が推測されるが、検討された報告は少ない。今回我々は、前立腺癌のアンドロゲン非依存性増殖、さらには IL-6 分泌調節への SAPKs 経路の関与について検討を行った。

【対象と方法】

アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞である DU145、PC-3 細胞を用いて、ERK、p38MAPK、JNK の特異的阻害剤 (PD98059、SB203580、SP600125) 投与による細胞増殖の変化、各タンパク・リン酸化タンパクの発現変化、IL-6 分泌量の変化を調べた。タンパク・リン酸化タンパクの発現は Western-blot 法で、IL-6 分泌量は ELISA で測定した。

【結果】

【各阻害剤投与による DU145、PC-3 細胞の増殖変化】

PD98059、SB203580、SP600125 投与にて DU145、PC-3 細胞の増殖は有意に抑制され、SB203580 が最も強い抑制効果を示した。

【各阻害剤投与による、タンパク・リン酸化タンパクの発現変化】

SP600125 投与にて DU145、PC-3 両細胞とも JNK、c-Jun のリン酸化は阻害されたが、total JNK の発現は変化を受けなかった。ERK のリン酸化も変化を受けなかった。しかし両細胞とも SP600125 投与にて p38MAPK のリン酸化が起こった。SB203580 投与にて、両細胞とも p38MAPK のリン酸化は阻害されたが、total p38MAPK の発現は変化を受けなかった。また、ERK、c-Jun のリン酸化は両細胞とも変化を受けなかった。PD98059 投与にて、両細胞とも ERK のリン酸化は阻害されたが total ERK の発現は変化を受けなかった。しかし、PC-3 細胞では p38MAPK、c-Jun のリン酸化は変化を受けなかったのに対し、DU145 細胞では PD98059 投与にて p38MAPK のリン酸化が起こり、c-Jun のリン酸化は阻害された。

【各阻害剤投与による DU145、PC-3 細胞からの IL-6 分泌の変化】

IL-6 分泌は両細胞とも SB203580 投与にて有意に減少したが、SP600125 投与では逆に著明に増加した。また PD98059 投与にて、PC-3 細胞の IL-6 分泌は変化を受けなかったが、DU145 細胞では著明な IL-6 分泌増加が見られた。

以上より、IL-6 分泌が増加したケースでは p38MAPK 活性の上昇が観察された。

【考察】

ERK、p38MAPK、JNK シグナル伝達経路は、いずれも DU145、PC-3 ヒト前立腺癌細胞のアンドロゲン非依存性増殖に関与していることが示唆された。さらに、IL-6 分泌調節を介したアンドロゲン非依存性増殖は、SAPKs、とくに p38MAPK 経路を介して調節されている可能性が示唆された。