

計屋 知彰 論文内容の要旨

主 論 文

EGFR signaling pathway negatively regulates PSA expression and secretion via the PI3K-Akt pathway in LNCaP prostate cancer cells

LNCaP 前立腺癌細胞モデルにおいて、EGF レセプターからのシグナル伝達経路は PI3K-Akt シグナル伝達経路を介して PSA の発現、分泌を抑制する

計屋 知彰、志田 洋平、酒井 英樹、金武 洋、井川 掌

掲載雑誌名 : Biochemical and Biophysical Research Communications
掲載予定

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良好に反応するが、やがて多くの症例が治療に対し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することが知られているが、アンドロゲン非依存性前立腺癌 (AIPC) への進展に関する分子生物学的機序については不明な点が多い。前立腺癌特異的な血清マーカーである前立腺特異抗原 (PSA) の発現はアンドロゲンレセプター (AR) による調節を直接受けるが、一部の AIPC においては病勢の進展に比較して PSA が正常値を示すことが報告されている。AIPC における PSA 調節機構には不明な点が多く、これを明らかにすることは臨床上有意義であると考えられる。

これまで、前立腺癌のアンドロゲン非依存性調節において上皮増殖因子 (EGF) およびそのレセプター (EGFR) の関与が多数の検討により示唆されてきた。また AIPC において、AR が EGF および EGFR によるアンドロゲン非依存性調節を受けることも指摘されている。したがって、AIPC における PSA の調節には、EGF/EGFR が関与している可能性があるが、我々の知る限りこの点に関する詳細な検討は未だになされていない。

今回我々は、アンドロゲン非依存性に増殖する LNCaP C-81 ヒト前立腺癌細胞モデルを用いて、PSA のアンドロゲン非依存性調節における EGF/EGFR の関与について検討を行った。

【対象と方法】

LNCaP C-81 前立腺癌細胞モデルを用い検討を行った。この C-81 細胞をアンドロゲン除去環境下に培養し、EGF あるいは各種阻害剤を投与し、細胞増殖への影響を検討した。さらに PSA や AR などの各種蛋白の発現あるいは分泌をウエスタンブロット法にて検討した。また 27 例の根治的前立腺全摘出術により得られたヒト前立腺癌組織における PSA、EGF、EGFR の発現を免疫組織学的に検討した。

【結 果】

EGF の投与により、C-81 細胞は 48 時間後に非投与群の 1.5～2 倍に増加し、その増殖促進効果は濃度依存性であった。ところが細胞が増殖する一方で、EGF 投与によって PSA の発現および分泌は逆に 48 時間後に非投与群の約 3 分の 1 に抑制されていた。次に C-81 細胞に EGF および EGFR 阻害剤 (AG1478) を投与したところ、EGF による細胞増殖促進効果は明らかにブロックされ、EGF による PSA 発現・分泌の抑制効果も AG1478 投与により明らかに阻害されていた。このことから EGF 投与による PSA 抑制効果は EGFR を介していることが示唆された。ここで、興味深いことに、EGF 投与により AR 発現が著明に抑制を受けることが観察された。その抑制効果は AG1478 投与により明らかに阻害されていた。このことから EGF による PSA の抑制効果が EGFR-AR を介したシグナル伝達経路により発揮されていることが示唆された。そこで今度は、C-81 細胞に MAPK 阻害剤 (PD98059) あるいは PI3K 阻害剤 (LY294002) を EGF とともに投与したところ、EGF による PSA・AR の抑制効果は LY294002 によってのみ明らかに阻害を受け、PD98059 では阻害されなかった。また EGF による細胞増殖促進効果も、LY294002 により抑制されていた。

さらにヒト前立腺癌組織における免疫染色でみた PSA 発現は Gleason grade の上昇とともに有意に減弱し、EGF/EGFR の発現は逆に Gleason grade の上昇とともに有意に増強していた。

【考 察】

LNCaP C-81 細胞において、PSA の発現・分泌は EGF によってアンドロゲン非依存性の抑制を受けていた。またこの抑制効果は EGFR-PI3K/Akt-AR を中心とするシグナル伝達経路を介して発揮されていることが強く示唆された。さらにヒト前立腺癌組織での PSA と EGF、PSA と EGFR 発現の逆相関は、*in vitro* の結果を裏付けるものであった。以上の結果は AIPC における新しい PSA 制御メカニズムの 1 つを示すものであると考えられた。