

氏名	石倉 信之		
学位の種類	博 士（生物科学）		
学位記番号	博 甲 第 8123 号		
学位授与年月日	平成 29年 3月 24日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Studies on the Inhibition of Androgen Receptor Nuclear Translocation in the Castration-resistant Prostate Cancer Cells (去勢抵抗性前立腺がんにおけるアンドロゲン受容体核移行阻害に関する研究)		
主査	筑波大学教授	学術博士	橋本 哲男
副査	筑波大学教授	博士（理学）	稲垣 祐司
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	桑山 秀一
副査	筑波大学准教授（連携大学院）	博士（医学）	永宗 喜三郎

論 文 の 要 旨

核内受容体スーパーファミリーに属するアンドロゲン受容体（AR）は、リガンドであるアンドロゲンと結合することにより細胞質から核内へ移行し、転写活性を示す。AR陽性前立腺がんはアンドロゲン依存的な増殖を示すため、外科的去勢術、アンドロゲンの合成阻害薬や抗アンドロゲン薬によるアンドロゲン除去療法が奏功するが、やがて抵抗性を獲得し去勢治療に不応となることが临床上の問題となっている（去勢抵抗性）。一方、去勢抵抗性を獲得した前立腺がんの大部分でARの標的遺伝子である前立腺特異抗原（PSA）の発現が認められることから、ARに依存した増殖シグナルが残存していると考えられている。主な去勢抵抗性の機序として、①ARの過剰発現、②ARの変異が提示され、多くの解析がなされてきた。これらの機序に加えて、③アンドロゲン非依存的AR活性化も提唱されているが、その明確な証明はなされていない。そこで本論文の著者は、アンドロゲン非依存的なAR活性化の証明およびAR核移行阻害による去勢抵抗性前立腺がんの治療薬開発を目的として研究を行った。

本論文第1章では、アンドロゲン非依存的なAR活性化（③）を抵抗性機序とする細胞株の確立とその性質の解析結果について述べられている。本論文の著者は、ホルモン感受性前立腺がん株LNCaPを、ステロイドホルモンを除去した10% FBSおよび抗アンドロゲン薬であるビカルタミド10 μ Mを添加した条件下で4カ月間培養することにより、LNCaP-CS10（CS10）を樹立した。CS10では、ARの過剰発現や付加の変異が認められないにもかかわらず、アンドロゲン非存在下における細胞増殖とPSA発現の亢進が見られた。また、ARをsiRNAによりノックダウンするとCS10の増殖およびPSA発現が抑制された。加えて、CS10を重症複合免疫不全（SCID）マウスの皮下に移植したモデルにおいて、去勢条件下で非去勢条件下と同様の増殖率を示すとともに、既存の治療薬であるビカルタミドまたはアンドロゲン合成阻害剤を投与しても腫瘍増

殖およびPSA発現の抑制は認められなかった。これらのことから著者は、CS10がアンドロゲン非依存的なAR活性化に依存して増殖する細胞株でありその細胞モデルとして利用できるとの結論に至った。

本論文第2章では、本論文の著者とその共同研究者によって開発された、ARの核内移行を阻害する化合物CH5137291が、3つの機序による去勢抵抗性前立腺がんに対しどのような効果をもつかという観点から解析を行った結果について述べられている。まず、CS10をCH5137291処理すると、*in vitro*ではARの核内移行および細胞増殖が阻害され、*in vivo*では腫瘍増殖およびPSA発現が抑制された。次に、野生型ARおよび去勢抵抗性の原因となる変異型ARにおいても、CH5137291はARの核内移行と転写活性を強く阻害した。さらに、CH5137291は、AR過剰発現株であるLNCaP-BC2細胞株に対しても、SCIDマウスの皮下に移植した際にその腫瘍増殖およびPSA発現を抑制した。これらのことから著者は、アンドロゲン非依存的AR活性化（③）に加え、ARの変異（②）および過剰発現（①）を機序とする去勢抵抗性前立腺がんモデルにおいても、AR核内移行を阻害することによってAR転写活性を遮断すると、腫瘍増殖が強く抑制されるとの結論に至った。一方、著者は、AR核移行阻害剤CH5137291の前立腺がんに対する二次療法としての可能性を検証するために、LNCaPをSCIDマウスの皮下に移植したモデルを用いて、ビカルタミドを投与後、再増殖が認められた腫瘍に対するCH5137291の効果を検討し、腫瘍再増殖が強く抑制されることを示した。また、一次療法としての可能性を検証するために、LNCaP腫瘍に対するCH5137291の効果を検討し、ビカルタミドに比べておよそ2倍の奏効期間延長が認められることを示した。これらの結果に基づき著者は、CH5137291の去勢抵抗性前立腺がんの治療薬としての可能性について論じた。

審 査 の 要 旨

本論文の著者は、アンドロゲン非依存的 AR 活性化を機序とする前立腺がんの細胞モデルを世界に先駆けて開発し、実際にアンドロゲン非依存的 AR 活性化により去勢抵抗性が獲得されることを示した。また、AR の核内移行を阻害する化合物を用いた解析により、AR の過剰発現、変異、アンドロゲン非依存的な活性化のそれぞれを機序とする去勢抵抗性前立腺がんの増殖が強く抑制されることを示した。これらはいずれも、去勢抵抗性前立腺がんの発症機序の解明に寄与する重要な分子細胞生物学的知見であり、生物学の成果として高く評価できる。また、本論文で提唱している、ホルモン受容体の核内移行を特異的に阻害しその転写活性を完全に遮断する治療戦略は、前立腺がんのみならず、ホルモン依存的な増殖を示す乳がんなどにおいても有効となる可能性がある。したがって、本論文の成果には一般性があり、医薬学への応用という面でも価値の高いものであると考えられる。

平成 29 年 2 月 1 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。