

(第3号様式)

## 学位論文要旨

氏名 野田 輝乙

論文名 長期レプチン曝露の前立腺癌細胞への影響

---

### 学位論文要旨

#### 【緒言・目的】

食生活の西洋化に伴い肥満人口は増加傾向にあり、大きな社会問題の一つとなっている。肥満は心血管疾患、高血圧、糖尿病はもとより、ある種の悪性腫瘍との関連が多数報告されている。前立腺癌においても疫学的調査で肥満との関連が示唆されている。

近年、肥満と悪性腫瘍を関連性においてレプチンが注目されている。レプチンは脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの一種であり、肥満患者ではその血中濃度が増加していることがわかっている。主な役割は視床における食欲の制御とされているが、*in vitro*の実験において様々な癌細胞の細胞増殖を増加させる効果を認めている。前立腺癌細胞においてはアンドロゲン非依存性の細胞にのみ増殖効果をもたらすとされているが、一方でアンドロゲン依存性の細胞に増殖効果がある、細胞死を誘導するなどの報告もあり、一定の見解は得られていない。まだ不明な点が多いのが現状である。

過去の多くの報告ではレプチンの短期曝露による影響を研究している。生体内において前立腺は血中のレプチンのみならず、前立腺周囲の脂肪組織からレプチンの影響を常に受けていると考えられる。そこで、今回我々は前立腺癌細胞へのレプチンの長期曝露における影響を調べ、その作用機序を明らかにすることを目的として研究をおこなった。

#### 【方法】

本研究ではLNCaP, DU145, PC-3の三種類の細胞株を用いて*in vitro*における検証をおこなっている。細胞を各レプチン濃度存在下にて培養を1ヵ月間行い、その細胞を用いて実験をおこなった。通常細胞株とレプチン刺激細胞を用いて細胞増殖、浸潤能、遊走能を調べた。さらに細胞増殖にかかわるsignal pathwayをウェスタンブロット法、フローサイトメトリー、免疫染色を用いて解析した。

#### 【結果】

長期レプチン刺激を行った細胞は細胞増殖能、浸潤能、遊走能が増加していた。ウェスタンブロットの解析によりレプチン刺激細胞ではレプチン受容体の発現の上昇、PI3Kの活性を認めた。レプチン刺激によりPI3Kを介してFOXO1のリン酸化が行われていること

氏名 野田輝乙

を確認した。FOXO1は前立腺癌に対して抑制的な効果を持つとの報告がある。FOXO1は転写因子の一つであり、核外へ排出されることにより転写活性が失うとされている。免疫染色にてFOXO1がレプチン刺激により核外へ排出されていることを確認した。またレプチン刺激により細胞周期関連タンパク質、CyclinD1の発現の上昇、p21の発現の低下がみられた。これらのタンパクは細胞周期のG0/G1を制御している。このことはフローサイトメトリーにて細胞周期を観察し、G0/G1期の細胞の割合が減少していることを確認した。

#### 【考察】

長期レプチン刺激によりアンドロゲン依存性、非依存性の両方の細胞株において細胞増殖効果、遊走能、浸潤能の増加を認めた。過去の報告では短期刺激による報告が多いが、今回の実験はより生体内に近い長期曝露下で実験を行っている。

FOXO1は転写因子の一つであり、その機能は多岐に渡る。さまざまな癌腫において細胞増殖抑制効果があるとされている。前立腺癌においても同様な報告がみられる。FOXO1はレプチンのシグナルによる摂食制御の因子として重要であるが、一方で細胞周期関連タンパクの発現を制御しているとされる。本研究においてもFOXO1がレプチン刺激により不活性化され、細胞周期を促進していると考えられた。

#### 【結語】

長期レプチン刺激により前立腺癌細胞の増殖、遊走能、浸潤能が増加していた。レプチンはPI3Kを介してFOXO1を不活化し、細胞周期を促進するとおもわれた。これらの結果はレプチンと前立腺癌の関係の理解に重要な役割を果たすと考えられた。

|             |  |
|-------------|--|
| キーワード (3~5) | Leptin<br>Obesity<br>Prostate cancer<br>FOXO1<br>Signaling pathway |
|-------------|--|