

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏名	野田 輝乙
審査委員	主査 渡部 祐司 副査 北澤 莊平 副査 田中 亮裕 副査 中城 公一 副査 亀井 義明

論文名 長期レプチン曝露の前立腺癌細胞への影響
審査結果の要旨 (2,000字以内)

【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である。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、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注目されている因子にレプチンがある。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する。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た。細胞を各レプチン濃度存在下にて培養を 1 ヶ月間行い、その細胞を用いて検証した。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。またレプチン刺激により PI3K を介して FOXO1 のリン酸化上昇していた。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を失うとされている。免疫染色にて FOXO1 がレプチン刺激により核外へ排出していた。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】

レプチンは前立腺癌に対して促進的な作用を持つとされている。今回、我々も同様に前立腺癌細胞をレプチンにて 48 時間刺激を行ったが、細胞増殖効果は認めなかった。過去の報告では短期刺激による報告が多いが、レプチン濃度、培養条件、測定方法が一定しておらず、議論の余地がある状態である。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。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。さらにレプチンの長期刺激によって受容体の発現が上昇していることが分かった。レプチンの長期刺激により受容体の発現が上昇し、細胞増殖を誘導すると思われる。このことは他の癌種においても臨床的に、レプチン受容体の発現は予後不良因子として報告されている。

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思われた。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。