Down-regulation of Calcium/Calmodulin-dependent protein kinase kinase 2 by androgen deprivation induces castration-resistant prostate cancer

メタデータ	言語: English
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 島, 崇, Shima, Takashi
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/39443

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号　医博第 2350 号　氏名　島　崇
論文審査担当者　主査　矢野　聖二　印
副査　太田　哲生　印
源　　利成　印

学位請求論文
題　名　Down-regulation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2 by androgen deprivation induces castration-resistant prostate cancer.

邦　題　アンドロゲン欠如による Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase Kinase 2 の Down Regulation は去勢抵抗性前立腺癌を誘導する

掲載雑誌名　　Prostate　第７２巻第１６号　１７８９頁～１８０１頁　平成２４年１２月掲載

【背景】進行前立腺癌に対して、アンドロゲン遮断療法が行われるが、効果は永続的でなく、去勢抵抗性前立腺癌へと進行する。アンドロゲン高感受性への変換と低アンドロゲン濃度への適応が前立腺癌の再発の原因のひとつである。アンドロゲン依存性に発現が誘導され、かつ癌組織で発現の亢進している遺伝子に注目し、機能解析を行った。【方法】我々は前立腺癌組織と正常組織の cDNA microarray を施行し、CAMKK2 の遺伝子発現を確認した。tissue microarraays と進行前立腺癌針生検組織を免疫組織化学分析し、CAMKK2 の発現レベルと癌進行の関係性を調べた。CAMKK2 強制発現 LNCaP 細胞株を作成し、逆に発現を small interfering RNAs (siRNAs)で knockdown した。【結果】cDNA microarray において CAMKK2 は前立腺癌では 6 倍より多く発現していた。tissue microarrays の免疫組織化学染色では CAMKK2 蛋白は前立腺癌組織では 87.8%発現していたのに対して、正常組織では 4.2%であった。しかし、高悪性度では発現が低下、消失していた。初診時に骨転移を有する前立腺癌患者の前立腺針生検組織の CAMKK2 の発現と、progression-free survival (PFS)を比較した。CAMKK2 の発現が癌組織の 50%未満では 50%以上と比較して PFS が有意に低下した（median PFS 6 vs 19 months)。CAMKK2 強制発現 LNCaP 細胞株(LNCaP/GFP-CAMKK2)はアンドロゲン感受性が減弱し、細胞増殖も抑制された。雄 SCID mice の背部に移植したところ LNCaP/GFP-CAMKK2 の腫瘍形成の大きさは去勢の有無に関わらず、コントロール細胞株より低下した。CAMKK2 強制発現が in vitro では細胞増殖を抑制し、in vivo ではアンドロゲン感受性の減弱を引き起こした。LNCaP 細胞株で CAMKK2 の mRNA を knockdown するとアンドロゲン高感受性が誘導され、細胞増殖が促進された。【結論】CAMKK2 は前立腺癌で発現が増加するが、増加すると癌増殖を抑制していた。CAMKK2 は前立腺癌において急速な細胞増殖の negative feedback 機能を有していると考えられる。CAMKK2 の発現が低下すると細胞増殖が促進され、アンドロゲン高感受性が誘導される。アンドロゲン遮断療法後のアンドロゲン高感受性の誘導は CAMKK2 の down-regulation が関連している可能性がある。