

アンドロゲン不応性メカニズムに関するシグナル伝達経路の解析

井上貴博、小林 恭、賀本敏行、小川 修

京都大学大学院医学研究科器官外科学講座泌尿器病態学

本研究目的は LNCaP を長期にステロイド除去下に培養し、アンドロゲン非存在下での増殖能を獲得した変異株 AILNCaP を用いて、前立腺癌のアンドロゲン非依存性増殖変異に関する新たな細胞内シグナル伝達経路を解明することである。Immunoblotting および kinase assay 法を用い、LNCaP で PKC(ζ /mTOR/S6 kinase(S6K) 経路がアンドロゲン刺激で活性化し、AILNCaP では、その経路がアンドロゲン除去下でも恒常的に活性化していることを解明した。この経路の活性を PKC ζ pseudosubstrate inhibitory peptide で特異的に阻害すると、LNCaP、AILNCaP のみならず、DU145、PC3 においても細胞増殖が低下することから、この経路が前立腺癌細胞の増殖に必要であることが分かった。ホルモン治療未施行および治療後ヒト限局性前立腺癌組織で構成された tissue array による免疫組織学的解析を用い、PKC ζ /mTOR/S6K 経路の活性が前立腺癌細胞の増殖に関与し、その恒常的活性化がホルモン不応性変異の一機序であることが *in vivo* でも示唆された。