

小胞体ストレス応答を利用した進行性前立腺癌の治療

稲元輝生

大阪医科大学泌尿生殖・発達医学講座泌尿器科学

【目的】前立腺癌は進行性に陥ると多くはアンドロゲン除去によるホルモン療法で治療されるが、やがてはアンドロゲン非依存性となる。そして、この状態の患者は治療難治性であり予後不良となる。従って、前立腺癌進行を防ぐメカニズムの解明は、臨床的にも意義深い。申請者らは小胞体ストレスが多く、固形腫瘍におけるアポトーシス誘導で中心的役割を担う点に着目した。

【方法】ヒト前立腺癌細胞株 PC3、DU-14 を ER ストレス誘導効果のある thapsigargin、 tunicamycin で処理し、MTT アッセイで増殖抑制効果を判定し、ウエスタンブロット、タンパク合成アッセイ、XBP1 スプライシング評価などを通して ER ストレスの状態を把握する。

【研究の概要と結果】前立腺癌を含めた悪性腫瘍の形成にはストレス応答を悪用して増殖を続けている可能性が示唆され、癌細胞の増殖を制御できる可能性がある。さらに ER ストレスを誘導する薬剤はすでに複数の腫瘍を対象に臨床応用され始めており、前立腺癌に対するこれらの新薬の適応の論理的背景を提供しうる。現時点で前立腺癌の細胞株を用いた実験で臨床応用されている分子標的薬が来たすストレスシグナルと細胞の増殖抑制を評価している。