

去勢抵抗性前立腺癌新規治療標的分子 EP4 の機能解析と新規治療法の開発

寺田直樹、前野 淳、清水洋祐、井上貴博、神波大己、小川 修

京都大学大学院医学研究科泌尿器科学分野

【研究目的】前立腺癌の去勢抵抗性獲得に関連する分子として同定した Prostaglandin receptor EP4 subtype (EP4) について、その去勢抵抗性前立腺癌における機能解析を行い、EP4 を標的とした新規治療法を開発する。

【研究の概要】我々が樹立した新規前立腺癌 xenograft モデル KUCaP-2 は、マウスの去勢により一旦縮小するが、約 2 ヶ月後に再増殖する。我々は、KUCaP-2 が去勢抵抗性を獲得する際に発現亢進する分子の 1 つである EP4 が、去勢抵抗性前立腺癌に対する新規治療標的分子であることを示した (Terada et al. Cancer Res 2010)。本研究ではさらに、EP4 について (1) 発現制御機構の解明 (2) 転移能との関係の評価 (3) 創薬に向けたマウス投与実験を行う。

【本研究の成果】(1) 発現制御機構の解明のため、EP4 のプロモーター領域を pGL3 ベクターに導入した pGL3-EP4pr を作成し、レポーターアッセイを施行中である。(2) 転移能との関係の評価のため、ルシフェラーゼ発現ベクターを導入した PC3 細胞をマウスの尾静脈に注入し、ONO-AE3-208 の投与による転移抑制実験を施行中である。(3) マウス投与実験については、KUCaP-2 に対する ONO-AE3-208 の長期経口投与により、去勢抵抗性増殖抑制効果および安全性を検討中である。