



Title	GDF15 propeptide promotes bone metastasis of castration-resistant prostate cancer by augmenting the bone microenvironment
Author(s)	山道, 岳
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101835
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 N a m e	山 道 岳
論文題名 Title	GDF15 propeptide promotes bone metastasis of castration-resistant prostate cancer by augmenting the bone microenvironment (GDF15 propeptideは去勢抵抗性前立腺癌において骨転移微小環境に作用して骨転移を促進する)
論文内容の要旨	
〔目 的(Objective)〕 前立腺癌は本邦でも米国においても男性における罹患率が1番多い癌種であると同時に、骨転移指向性が高く進行すれば約90%で骨転移を生じるという特徴がある。特に初期治療であるホルモン治療に抵抗性となった去勢抵抗性前立腺癌(Castration-resistant prostate cancer, CRPC)においては、前立腺癌の腫瘍マーカーである前立腺特異抗原(Prostate-specific antigen, PSA)が病態を反映しにくいといわれている。また、癌種を問わず骨転移診療においては測定が推奨されるバイオマーカーは存在しない。そこで本研究の目的は骨転移を有するCRPC患者における新規血液バイオマーカーの創出とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 前立腺癌細胞株であるLNCaP、22Rv1、PC3、DU145の培養上清に対して質量分析を行い2787種類の分泌タンパクを同定した。その中から①本邦で前立腺癌に対して測定が保険適応となっているPSAや前立腺酸性ホスファターゼと同程度に分泌されている②他癌種での発現が少ない③治療に伴い前立腺癌から分化することのある神経内分泌癌でも発現している④バイオマーカーとしての既報が無い、という条件からGDF15(Growth differentiation factor 15) propeptideに着目しGDPPと命名した。続いて2012年12月から2022年12月までに大阪大学泌尿器科を受診した416名の患者の保管血を用いて、CRPC骨転移における血中GDPP測定の臨床的有用性を検討した。その結果、血中GDPP値は2コホートにおいて骨転移診断能がAUC(Area under the curve)=0.92であり、PSAや骨代謝マーカーであるBAP(Bone specific alkaline phosphatase)・PINP(Type I amino-terminal propeptide)・LDH(Lactate dehydrogenase)よりもAUCが高値であった。さらに、骨シンチグラフィを用いてCRPC患者の骨転移量を定量化したBSI(Bone scan index)に対してもGDPPは、他の血液バイオマーカーであるPSA・TRACP 5b(Tartrate-resistant acid phosphatase 5b)・BAP・PINP・OC(Osteocalcin)・ALP(Alkaline phosphatase)・LDHよりも強く相関していた(r=0.66)。また、全身治療に伴うBSIの変化量に対してもGDPPの変化量が最も強く相関していた(r=0.63)。 続いて、PC3とLNCaPに対して免疫蛍光染色を行いmature GDF15とGDPPが同部位に局在していることを確認した。またWestern blot法を用いて、GDPPは細胞内ではmGDF15と結合した状態で存在しているが細胞外に分泌される際にタンパク分解酵素であるFurinの作用によりmGDF15と分離することを確認した。さらに、ELISA測定系を用いてGDPPが前立腺癌細胞株だけでなく骨芽細胞と破骨細胞からも分泌されていることが示された。リコンビナントGDPPを作成して機能解析を行ったところ、CRPC細胞株であるPC3とDU145に対してGDPPは増殖能を亢進させることがProliferation assayにより明らかとなった(p<0.05)。また、GDPPは骨芽細胞の分化に必須の転写因子である <i>RUNX2</i> ・ <i>OSX</i> ・ <i>ATF4</i> の発現亢進を介して骨芽細胞の骨形成能を促進させることがqPCRとAlizarin red S染色で明らかとなった(p<0.05)。また、GDPPは破骨細胞の分化に必須の転写因子である <i>NFATc1</i> や <i>DC-STAMP</i> の発現亢進を介して破骨細胞の骨吸収能を促進させることがqPCRとPit formation assayで明らかとなった(p<0.05)。 さらにCRPCの骨転移由来細胞株にルシフェラーゼ遺伝子を導入したPC3-Luc2を、NOD/SCIDマウスの脛骨に投与することで作成した骨転移モデルマウスを用いた実験において、GDPPはCRPCの増殖を促進させることがIn vivo imaging systemによる画像評価とKi67免疫組織染色で明らかとなった(p<0.05)。また、in vivoにおいてGDPPは骨芽細胞と破骨細胞の発現を亢進させることがOC染色とTRAP染色で明らかとなった(p<0.05)。	
〔総 括(Conclusion)〕 GDF15 propeptideはCRPC細胞・骨芽細胞・破骨細胞から分泌され、骨微小環境に作用して骨転移を促進させることでCRPCの骨転移に対する新規血液バイオマーカーとなる可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)				山進 岳	
論文審査担当者		(職)	氏	名	
	主査	大阪大学教授	野々村 祝夫		署名
	副査	大阪大学教授	江口 英利		署名
	副査	大阪大学教授	島津 研三		署名

論文審査の結果の要旨

前立腺癌は男性において罹患率が1番多い癌種であり、進行すれば約90%の割合で骨転移を生じるという骨転移指向性が高い癌である。また前立腺癌は初期治療であるホルモン治療に対して徐々に抵抗性を示すため、進行するにつれて骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌という状態になる。一方、去勢抵抗性前立腺癌における骨転移診断やモニタリングにおいて有用とされる血液バイオマーカーは確立していないのが現状である。申請者は網羅的解析により前立腺癌細胞と骨芽細胞と破骨細胞から分泌される新規のプロペプチドとしてGDF15 propeptide(GDPP)を同定し、去勢抵抗性前立腺癌に対する日常診療において血中GDPP値が既存のバイオマーカーよりも骨転移量を鋭敏に反映することを明らかにした。その機序としてGDPPは去勢抵抗性前立腺癌を促進させるだけでなく、骨芽細胞と破骨細胞のそれぞれの分化に必須の転写因子の発現を亢進させることを明らかにした。これらの内容は前立腺癌患者の予後を改善させる可能性がある研究であるため、学位に値するものと認める。