



| | |
|--------------|---|
| Title | Early Induction of Apoptosis in Androgen-independent Prostate Cancer Cell Line by FTY720 Requires Caspase-3 Activation |
| Author(s) | 王, 晶釘 |
| Citation | 大阪大学, 2001, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/42626 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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

| | |
|---------------|--|
| 氏 名 | わん 王 じん 晶 でいん 釘 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (医 学) |
| 学 位 記 番 号 | 第 1 6 1 1 1 号 |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 13 年 3 月 23 日 |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科外科系専攻 |
| 学 位 論 文 名 | Early Induction of Apoptosis in Androgen-independent Prostate Cancer Cell Line by FTY720 Requires Caspase- 3 Activation (アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株の FTY720 によって早期に誘導されたアポトーシスにおける Caspase- 3 活性化の必要性) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 奥 山 明 彦 (副査) 教 授 門 田 守 人 教 授 宮 坂 昌 之 |

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

アンドロゲン除去療法は転移性前立腺癌の主な治療法である。しかしながら、多くの腫瘍はアンドロゲン非依存性に成長するため進行が速い。内分泌療法不応癌は有効な化学療法薬が少ないため、いまだに主要な臨床課題である。アンドロゲン非依存性前立腺癌を完全に抑制するために、新しい治療方法を開発しなければならない。

FTY720は漢方薬冬虫夏草からの代謝産物であるが、癌細胞株にアポトーシスを誘導すること及びこのアポトーシスは Fas を介さないことを既に報告している。本研究では、Fas や TNF- α を介したアポトーシスならびにアンドロゲン除去により誘導されるアポトーシスに抵抗性を持つアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株 DU145に FTY720 がアポトーシスを誘導しうるかどうかを in vitro で検討した。

【方法】

DU145細胞株及び正常ヒト前立腺間質細胞の培養液にそれぞれ 0 - 100 μ M の FTY720を投与し、誘導された形態学上の変化を顕微鏡で観察し、MTT Assay を行った。アポトーシスを DNA Isolation 及び Fragmentation 分析によって調べた。また 40 μ M の FTY720を投与した 0 - 5 時間後の DNA Fragmentation 分析を行い、抗 Caspase-1 抗体と抗 Caspase-3 抗体を用いて West Blotting を行うことによって、Caspase-3 の活性を調べた。さらに、FTY720を投与する前に 100 μ M Caspase-3 Inhibitor を培養液中に加えた群についても同様の検討を行った。

【結果】

MTT Assay の結果、FTY720を投与した後の DU145細胞株の生存は容量依存性に減少した。さらに FTY720の濃度は 40 μ M 以上になると、生存細胞は著しく減少した。これに対し、正常ヒト前立腺間質細胞及び Caspase-3 Inhibitor 処理した DU145細胞株は FTY720の濃度を 100 μ M 以上にしても、抵抗性があった。また、40 μ M の FTY720で処理した 4 時間後、DU145細胞株にはアポトーシスに特徴的な形態学変化を認めた。DNA Fragmentation 分析によって、これらの細胞では Oligosomal Ladder、アポトーシスの変化が明らかであった。しかしながら、この FTY720により誘導されたアポトーシス、DNA Ladder は 100 μ M Caspase-3 inhibitor により阻害された。

以上のことから、FTY720により DU145細胞株に早期誘導されたアポトーシスには Caspase-3 の活性化が必要であることを示唆された。

【総括】

本研究では、FTY720は転移性前立腺癌に対して強い抗腫瘍因子であることを示していると同時に初めてアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株のアポトーシスに Caspase-3 活性化が関連していることが証明された。つまり FTY720により DU145細胞株に早期にアポトーシスが誘導され、このアポトーシスには Caspase-3 の活性化が必要であることが明らかとなった。Caspase-3 の活性化はアンドロゲン非依存性前立腺癌治療の選択肢になりうることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

Early Induction of Apoptosis in Androgen-Independent Prostate Cancer Cell Line by FTY720 Requires Caspase-3 Activation

(アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株のFTY720によって早期に誘導されたアポトーシスにおけるCaspase-3 活性化の必要性)

アンドロゲン除去療法は転移性前立腺癌の主な治療法である。しかしながら、多くの腫瘍はアンドロゲン非依存性に成長するため進行が速い。内分泌療法不応癌は有効な化学療法薬が少ないため、いまだに主要な臨床課題である。本研究では、FTY720は転移性前立腺癌に対して強い抗腫瘍因子であることを示していると同時に初めてアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株のアポトーシスに Caspase-3 活性化が関連していることが証明された。Caspase-3 の活性化はアンドロゲン非依存性前立腺癌治療の選択肢になりうることが示唆された。

本研究はアンドロゲン非依存性前立腺癌の新しい治療法の開発に繋がるものであり、学位の授与に値すると考えられる。