



Title	Early Induction of Apoptosis in Androgen-independent Prostate Cancer Cell Line by FTY720 Requires Caspase-3 Activation
Author(s)	王, 晶釤
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42626">https://hdl.handle.net/11094/42626</a>
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、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>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	王晶釘
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第16111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- $\alpha$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ M以上にしても、抵抗性があった。また、40 $\mu$ 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 $\mu$ 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。