

Title	The role of actinin-4 (ACTN4) in exosomes as a potential novel therapeutic target in castration-resistant prostate cancer
Author(s)	石津谷, 祐
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76454
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	石津谷 祐
論文題名 Title	The role of actinin-4 (ACTN4) in exosomes as a potential novel therapeutic target in castration-resistant prostate cancer (Actinin-4は去勢抵抗性前立腺癌患者の血清エクソソームにおいて高発現し、新規治療標的となり得る)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>転移性前立腺癌に対してアンドロゲン除去療法(Androgen deprivation therapy: ADT)が有効であるが、その奏効期間は限られており、去勢抵抗性前立腺癌(Castration-resistant prostate cancer: CRPC)に至る。CRPCに対して新規抗アンドロゲン療法や新規細胞障害性抗がん剤が使用可能となったが、いまだにその予後は不良である。CRPCにおける新規治療標的分子の同定が求められているが、CRPCの病変の多くは骨転移病変であり、新規治療標的の探索において十分な量の組織を採取することは容易ではない。そこで、癌細胞より放出され患者の血清中を循環するエクソソームに着目した。本研究の目的は、CRPC患者の血清エクソソームの網羅的タンパク解析により、新規治療標的を同定することである。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>大阪大学医学部附属病院で診断、治療を行った進行性前立腺癌患者36例(未治療 8例、アンドロゲン除去療法(ADT)奏効中8例、CRPC 20例)を対象とした。保存血清からスクロースクッション超遠心法によりエクソソームを回収し、エクソソームに含まれるタンパクをTandem Mass Tag (TMT) 標識LC-MS/MS法により同定した。36例のエクソソームより延べ787タンパクを同定した。同定された787タンパクのうち半数(18例)以上の症例で定量可能であった649タンパクについて、未治療群、ADT奏効群、CRPC群の3群間における発現比較を行った。未治療群とCRPC群の比較において、CRPC群で有意に高発現(Fold change >1.5, p-value <0.05)する6つのタンパク(A2M, IGHM, CRACR2A, C1QTNF3, CREB3, UBTF)を同定したが、いずれのタンパクもADT奏効群とCRPC群の間で発現に有意差を認めなかった。一方、ADT奏効群とCRPC群の比較において、ACTN4(Actinin-4)のみがCRPC群で有意に高発現(Fold change =1.4, p-value <0.01)し、その発現は未治療群でもADT奏効群と比較して有意に高値(p-value <0.05)であった。このACTN4に着目し、新規治療標的となり得るか前立腺癌培養細胞を用いて、ACTN4機能抑制が前立腺癌細胞の増殖能及び浸潤能に与える効果を検討した。4種の前立腺癌培養細胞(PC-3, DU145, 22Rv1, LNCaP)のうち、DU145においてACTN4は高発現し、DU145より分泌されているエクソソームにACTN4が高発現することをウエスタンブロット法で確認した。ACTN4高発現株であるDU145のACTN4発現をRNA干渉により抑制したところ、その増殖能および浸潤能は有意に抑制された。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
Actinin-4 (ACTN4) は去勢抵抗性前立腺癌患者の血清エクソソームにおいて高発現し、新規治療標的となり得る。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 石津谷 祐	
論文審査担当者	(職) 氏 名 主 査 大阪大学教授 野々村 祝夫
	副 査 大阪大学教授 土岐 裕一郎
	副 査 大阪大学教授 藤井 英一
論文審査の結果の要旨	
<p>予後不良である去勢抵抗性前立腺癌(Castration-resistant prostate cancer: CRPC)に対する新規治療標的分子の同定を目的として、患者血液中を循環するエクソソームに着目し、その網羅的タンパク解析を行った。</p> <p>進行性前立腺癌患者36例(未治療 8例、アンドロゲン除去療法奏効中8例、CRPC 20例)を対象とし、その血清エクソソームに含まれるタンパクを質量分析法により同定した。CRPCで有意に高発現するタンパクは合計7個存在した。その中でActinin-4 (ACTN4)に着目し、新規治療標的となり得るか前立腺癌培養細胞を用いて検討した。前立腺癌培養細胞DU145においてACTN4は高発現し、DU145より分泌されているエクソソームにもACTN4は高発現していた。DU145のACTN4発現をRNA干渉により抑制したところ、その増殖能および浸潤能は有意に抑制された。</p> <p>以上、ACTN4 は去勢抵抗性前立腺癌患者の血清エクソソームにおいて高発現し、新規治療標的となり得ることを示した論文であり、学位の授与に値すると考えられる。</p>	