

学位論文の要旨

三重大学

所属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 基礎医学系講座 腫瘍病理学分野	氏名	まつだ ち世
----	---	----	--------

主論文の題名

Fibroblast-derived exosomal microRNA regulates NKX3-1 expression in androgen-sensitive, androgen receptor-dependent prostate cancer cells

主論文の要旨

アンドロゲン産生とアンドロゲン受容体 (AR) シグナルを標的とするアンドロゲン除去療法 (ADT) は、進行前立腺癌治療における主要な抗ホルモン療法である。しかし、ADT 開始前に ADT の有効性を予測できる臨床的に確立された分子バイオマーカーは現在まで同定されていない。前立腺癌の腫瘍微小環境には線維芽細胞が存在する。線維芽細胞は複数の可溶性因子を産生することにより前立腺癌の進行を制御している。我々は以前に、AR 活性化因子を分泌する線維芽細胞が、アンドロゲン感受性・AR 依存性前立腺癌細胞の ADT に対する反応性を高めることを報告した。従って、線維芽細胞由来の可溶性因子は、前立腺癌細胞における癌関連遺伝子の発現を制御することによって癌細胞の分化に影響を与える可能性があり、線維芽細胞の生化学的特性は ADT の有効性を予測するために利用できるかもしれないという仮説を立てた。今回、正常線維芽細胞 (PrSC 細胞) と 3 つの前立腺癌患者由来線維芽細胞株 (pcPrF-M5、pcPrF-M28、pcPrF-M31 細胞) が、アンドロゲン感受性・AR 依存性を示すヒト前立腺癌細胞 (LNCaP 細胞) と、異なるアンドロゲン感受性・AR 依存性を示す 3 つのサブライン (E9 細胞: アンドロゲン低感受性・AR 依存性、F10 細胞: AR-V7 発現・アンドロゲン低感受性・AR 非依存性、AIDL 細胞: アンドロゲン非感受性・AR 非依存性) における癌関連遺伝子の発現に及ぼす影響を調べた。

LNCaP 細胞と E9 細胞 (アンドロゲン低感受性・AR 依存性) における腫瘍抑制遺伝子 *NKX3-1* mRNA の発現は、PrSC 細胞と pcPrF-M5 細胞のコンディションメEDIUMで処理することにより有意に上昇したが、pcPrF-M28 細胞と pcPrF-M31 細胞のコンディションメEDIUMでは上昇しなかった。注目すべきことに、F10 細胞 (AR-V7 発現・アンドロゲン低感受性・AR 非依存性) および AIDL 細胞 (アンドロゲン非感受性・AR 非依存性) では、PrSC 細胞と pcPrF-M5 細胞のコンディションメEDIUMで処理しても *NKX3-1* mRNA の発現は上昇しなかった。線維芽細胞の特性を分類するため、線維芽細胞由来エクソソーム microRNA をマイクロアレイで検出した。pcPrF-M28 細胞および pcPrF-M31 細胞において、PrSC 細胞および pcPrF-M5 細胞よりも 0.5 倍低い発現を示した 81 種類の線維芽細胞由来エクソソーム microRNA のうち、miR-449c-3p と miR-3121-3p が *NKX3-1* を標的として機能することがわかった。miR-3121-3p mimic を前立腺癌

細胞にトランスフェクションすると、LNCaP 細胞のみにおいて *NKX3-1* mRNA 発現は、有意に増加したが、miR-449c-3p mimic のトランスフェクションでは増加しなかった。

従って、線維芽細胞由来のエクソソーム miR-3121-3p は、アンドロゲン感受性・AR 依存性の前立腺癌細胞において、*NKX3-1* を標的とすることにより、前立腺癌細胞の癌原性脱分化の防止に関与している可能性がある。