

広仁会賞 第37回 関野 陽平

題 名 : Protocadherin B9 promotes resistance to bicalutamide and is associated with the survival of prostate cancer patients

(Protocadherin B9 は前立腺癌においてビカルタミド耐性にかかわり予後不良因子である)

発表誌 : The Prostate, 2019, Feb, 79(2): 234-242

要旨 :

進行性前立腺癌においてホルモン療法は標準治療であるが、耐性を獲得し、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) となる。ホルモン療法の耐性メカニズムの解明が期待される。本研究では protocadherin B9 (PCDHB9) に着目し、前立腺癌における発現・機能解析を行い、ビカルタミド (BCL) 耐性との関連を解析した。前立腺全摘152例で PCDHB9 の免疫染色を施行したところ、前立腺癌で高発現しており、91例 (60%) で陽性であった。臨床病理学的因子との関連では、PCDHB9 陽性群は高 PSA、高グリソンスコア、リンパ管侵襲、精嚢浸潤と有意に関連していた。

Kaplan-meier 法による生存分析では、PCDHB9 陽性群は有意に PSA 非再発生存率が不良であり、多変量解析で、PCDHB9 の発現が独立した予後不良因子であった。DU145 において PCDHB9 を強制発現させると、接着能、遊走能の亢進を認めた。PCDHB9 強制発現株を用いて microarray 解析を行ったところ、Integrin B6 の発現上昇を認めた。近年、Integrin B6 がアンドロゲン受容体 (AR) を介して CRPC に関与している報告を認める。LNCaP において PCDHB9 をノックダウンさせると、Integrin B6 の発現が減弱し、AR の核内移行を抑えた。

さらに、PCDHB9 ノックダウンにより BCL の感受性が改善した。AR 発現のない DU145 において PCDHB9 を強制発現させても BCL 抵抗性は変化が無く、これらの結果より PCDHB9 は AR を介して BCL 抵抗性に関与していることが示された。さらに BCL 治療をうけた転移性前立腺患者74例で PCDHB9 の免疫染色を行うと PCDHB9 陽性症例は予後が不良であった。これらの結果より PCDHB9 は BCL 耐性に関与しており、新規診断マーカーおよび治療標的の可能性が示唆された。