

(論文博士) (様式 4)

学位論文の内容の要旨

古谷 洋介 印

主論文

Low-density lipoprotein receptors play an important role in the inhibition of prostate cancer cell proliferation by statins

(低比重リポタンパク質受容体はスタチンによる前立腺癌細胞増殖抑制において重要な役割を持つ。)

副論文

前立腺癌骨転移に対するデノスマブの初期治療経験

主論文の要旨

近年、スタチンの制癌作用について数々の報告がなされている。スタチンの前立腺癌に対する制癌作用について *in vitro* の研究でいくつかの作用機序の可能性が報告されているが、いまだに明確な作用機序は知られていない。スタチンはHMG-CoAリダクターゼを阻害することで、細胞内のコレステロール合成を阻害し、その結果、細胞表面のLDL受容体の発現を増加させ、LDL受容体によりコレステロールの細胞内への取り込みを増やすことで血中コレステロール濃度を下げる効果を発揮する。今回、我々は前立腺癌細胞の増殖に対するスタチンの作用について調べ、LDL受容体とスタチンの作用の関連について研究した。

まず、ヒト前立腺癌細胞PC-3およびLNCaPにおいて、シンバスタチンによる細胞増殖能の変化をMTS assayにて検討したところ、シンバスタチンはPC-3の細胞増殖を濃度依存的に抑制したが、LNCaPについては高濃度のシンバスタチンのみで細胞増殖が抑制された。

次にシンバスタチン投与による各細胞のLDL受容体発現の変化についてreal-time定量的PCRおよびWestern blottingにて検討した。シンバスタチン投与によりLNCaPではLDL受容体はmRNA発現およびタンパク発現の増加を認めたが、PC-3ではLDL受容体の発現に一定の変化は認められなかった。

シンバスタチン投与により各細胞内のコレステロール濃度の変化について調べたところ、PC-3ではシンバスタチン投与により細胞内コレステロールが有意に減少した。一方LNCaPではシンバスタチンを投与しても細胞内コレステロール濃度に変化を認めなかった。

さらにLNCaPにおいてsiRNAを用いて、LDL受容体をノックダウンした上でシンバスタチンを投与したところ、細胞内コレステロール濃度はシンバスタチン投与により減少し、細胞増殖能もより低濃度のシンバスタチンで抑制された。

シンバスタチンは細胞内コレステロール濃度を低下させることで、前立腺癌細胞の増殖を抑制することが示唆された。さらに、悪性度の高いアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株であるPC-3ではLDL受容体の発現調整能を失っているため、スタチンによる細胞増殖抑制作用がいつそう得られやすいことが示唆された。スタチンによる前立腺癌細胞の増殖抑制作用においてLDL受容体が重要な役割を持っていると考えられた。以上の結果はスタチンのコレステロール低下作用が前立腺癌の予防や治療において新たなアプローチとなる可能性を示しており意義があるものと考えられる。

副論文の要旨

デノスマブはRANKLに対するモノクローナル抗体で破骨細胞の分化、活性化を抑制し各種癌による骨転移による骨関連事象の発症リスクを低下させる。特に進行前立腺癌では骨転移を有することが多く、骨関連事象の発生は患者QOLを損なうだけでなく無く予後にも影響すると言われており、骨関連事象の予防は非常に重要である。今回、2012年6月～2013年12月に当科でデノスマブを投与開始した前立腺癌骨転移症例20例を対象に骨代謝マーカー（尿中NTX,1CTP,BAP）の測定により治療効果について検討し、有害事象についても検討した。

デノスマブ投与後の骨代謝マーカーの変化について調べたところ、骨吸収マーカーの尿中NTxはデノスマブ投与1ヶ月後に低下、1CTPは3ヶ月後に低下を示した。骨形成マーカーのBAPは明らかな変化を認めなかった。有害事象についての検討において、低カルシウム血症を3例で認めたが、いずれもGrade 2以下でカルシウム補充療法によりコントロール可能であった。下顎骨骨髄炎を1例認め、保存的加療で改善した。デノスマブは強力な骨吸収抑制作用を有し、ゾレドロン酸からの切り替え例でも骨転移に対する骨関連事象の予防について有効である可能性が示唆された。また低カルシウム血症、顎骨壊死に注意することで比較的安全に投与可能であると考えられた。