

(論文博士) (様式 7)

古谷 洋介 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

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。)

Prostate International 4: 56-60, 2016

Yosuke Furuya, Yoshitaka Sekine, Haruo Kato, Yoshiyuki Miyazawa, Hidekazu Koike, Kazuhiro Suzuki

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

Prostate Journal 1: 159-164, 2014

古谷 洋介、関根 芳岳、小池 秀和、松井 博、柴田 康博、伊藤 一人、鈴木 和浩

論文の要旨及び判定理由

主論文

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。当論文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の研究したものである。

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。本研究において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た点で意義深く、博士(医学)の学位に値するものと判定した。

#### 副論文

2012年6月～2013年12月に群馬大学泌尿器科においてデノスマブを投与開始した前立腺癌骨転移症例20例を対象に治療効果および有害事象について検討した臨床研究である。

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。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。

(平成28年8月12日)

#### 審査委員

主査	群馬大学教授 (医学系研究科) 産科婦人科学分野担任	峯岸 敬	印
副査	群馬大学教授 (医学系研究科) 臨床薬理学分野担任	山本 康次郎	印
副査	群馬大学教授 (医学系研究科) 生体構造学分野担任	松崎 利行	印

#### 参考論文

なし