

(様式6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

宮澤 慶行 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題目 Simvastatin up-regulates annexin A10 that can inhibit the proliferation, migration, and invasion in androgen-independent human prostate cancer cells

(シンバスタチンはアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞の増殖能、遊走能、浸潤能を阻害するアネキシンA10の発現を亢進させる)

The Prostate. in press

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

論文の要旨及び判定理由

我が国において近年前立腺癌は著しく増加しており、既存の治療に抵抗性のある前立腺癌によって患者死亡数も増加している。腫瘍の進行メカニズムの解明をすることで、新しい治療法を導き出すことが急務である。HMG-CoA還元酵素阻害薬であるスタチンは高コレステロール血症の治療薬として広く使用されているが、抗腫瘍効果も報告されている。スタチンによる前立腺癌増殖抑制機構については、いまだ不明瞭な点も多く本研究が進められた。まず、アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株PC-3におけるスタチン処理後のmRNAの変化をマイクロアレイで解析し、発現亢進が認められた遺伝子群から、抗腫瘍効果が報告されているANXA10(AnnexinA10)遺伝子に注目した。前立腺癌培養細胞株DU145, LNCaP-LA, PC-3において、simvastatin投与によりANXA10 mRNAが高発現となることを定量的PCRで確認し、それに伴うタンパクの増加をウェスタンブロットで確認した。ANXA10siRNAによるANXA10のノックダウンによりすべての細胞株で増殖能、浸潤能、遊走能の有意な亢進を認め、逆に、ANXA10のリコンビナントDNAによるANXA10の過剰発現で、有意に増殖能、浸潤能、遊走能が抑制された。ヒト前立腺生検組織検体を用いた検討では、良性組織に対し、前立腺癌組織においてANXA10が有意差に低発現となっていることを定量的PCRならびに免疫組織染色にて確認した。スタチンを投与したラットにPC-3細胞のゼノグラフトを皮下移植したin vivo実験には、スタチン投与により腫瘍増殖が抑制され、ANXA10の遺伝子発現が亢進していることを確認した。さらに、ANXA10の下流のシグナルとして腫瘍増殖因子であるS100A4の存在が報告されているため、スタチンとS100A4の関連を検討した。前立腺癌細胞株にスタチンを投与すると、S100A4の発現が低下した。また、ANXA10を過剰発現させるとS100A4の発現が低下することが判明した。ANXA10siRNAを投与しノックダウンした前立腺癌細胞株においてはスタチン投与の有無に関わらず、S100A4の発現が上昇した。以上のことから、ANXA10がS100A4の発現に強く関連していることが示唆された。

本研究は、スタチンによる前立腺癌増殖抑制機構の一因を解明し、今後の前立腺癌新規治療標的分子の可能性をもつANXA10ならびにS100A4の前立腺癌との関連を示唆した点で意義深いと考えられ、博士(医学)の学位に値するものと判定した。

平成28年11月29日

審査委員

主査	群馬大学教授 (医学系研究科) 産婦人科学分野担任	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