

ドセタキセル耐性去勢抵抗性前立腺癌に対するサリドマイド併用化学療法 (DT療法) の標的遺伝子の同定とその臨床応用

Identification of biomarker and its clinical application in the combination of docetaxel with thalidomide as second line chemotherapy in castration-resistant prostate cancer after docetaxel resistance

グループ紹介

研究代表者：椎名 浩昭 (医学部・准教授)
 平木 美穂 (医学部・技術職員)
 安本 博晃 (医学部・講師)
 井川 幹夫 (医学部・教授)

Leader : Hiroaki Shiina (Associate Professor, Faculty of Medicine)
 Miho Hiraki (Technical Staff, Faculty of Medicine)
 Hiroaki Yasumoto (Assistant Professor, Faculty of Medicine)
 Mikio Igawa (Professor, Faculty of Medicine)

概要

内分泌療法に対する抵抗性を獲得した去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)は化学療法(抗癌剤)に対し感受性が低く、悪性度が高い癌と捉えられてきました。近年、CRPCに対しタキサン系抗癌剤であるドセタキセル(DTX)の有用性が証明され、前立腺癌にも抗癌剤が奏効することが判明しています。しかし、CRPCもDTXに対する抵抗性を獲得し、より悪性度の高いDTX抵抗性CRPCへと進行するため、このDTX抵抗性CRPCに対する化学療法の確立が前立腺癌を克服するうえで重要です。そこで、私たちはDTXとサリドマイド併用化学療法(DT療法)に注目し、その作用機序を明らかにすべく標的遺伝子の同定を試みました。

Recent publications have shown the survival benefit of taxan-based chemotherapy for castration resistant prostate cancer (CRPC), while chemotherapeutic strategy against docetaxel (DTX)-resistant CRPC is still challenging. We investigated the rationale of combination chemotherapy of DTX with thalidomide (DT therapy) in CRPC patients after acquisition of DTX-resistance and identified the marker genes, which can predict the effect of DT therapy. Using cDNA microarray, we identified VCAN as one of the candidate genes that can predict the effect of DT therapy. Besides, a novel strategy focusing on the inhibition of VCAN function can open the new window for developing safer and more effective alternatives when treating the patients with CRPC having acquired DTX resistance.

特色研究成果今後の展望

アンドロゲン非依存性前立腺細胞株(PC3)を用いてDTXに対し抵抗性を獲得したPC3(DR-PC3)細胞株を作製しました。PC3細胞に比較してDR-PC3細胞で発現が亢進し、サリドマイド投与後に発現が低下する遺伝子群がDT療法の標的候補遺伝子と考え(図1)、網羅的にcDNAマイクロアレイを用いて解析しました(図2)。このうち、VCAN遺伝子に注目し、VCAN蛋白発現量と治療前後のPSA値との関連を検討しました。なお、前立腺特異抗原(PSA)は前立腺癌の治療のマーカーとなることが知られています。DTX耐性CRPC症例の原発巣でのVCAN発現量はDT療法前後のPSA低下率と良く相関していることがわかります(図3)。VCAN蛋白の発現量からDT療法の効果を予測し、効果が期待される症例の識別が可能で、VCAN遺伝子の機能抑制を担う創薬の開発が期待されます。

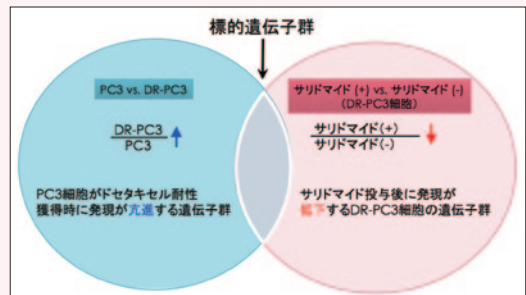


図1 【cDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子解析における仮説】

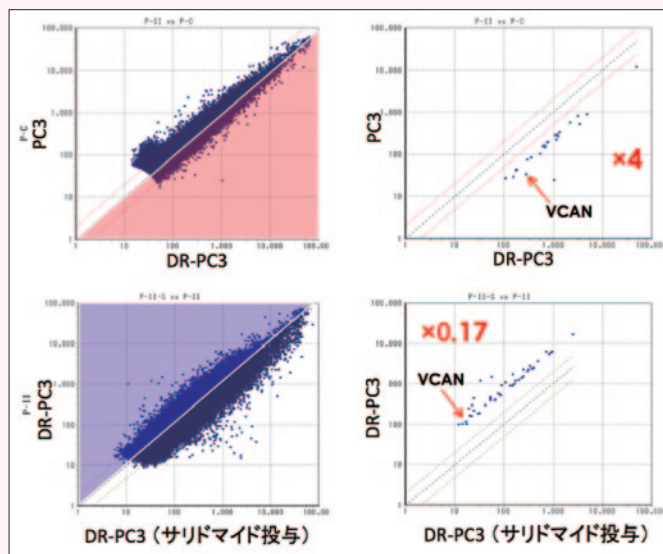


図2 【実際のcDNAマイクロアレイ結果】
 PC3細胞がドセタキセル耐性獲得時に発現が4倍以上増加する遺伝子群と、サリドマイド投与後に発現が0.175倍以上低下したDR-PC3細胞の遺伝子群との共通の遺伝子がDT療法の標的遺伝子の候補と考えられます。

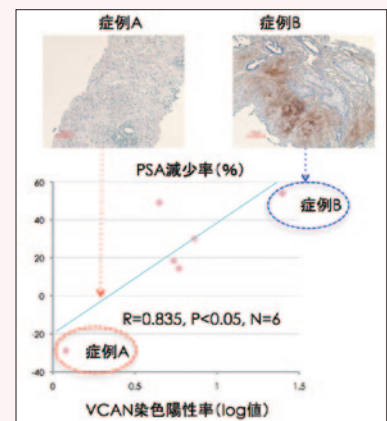


図3 【DTX耐性CRPC症例の原発巣におけるVCAN発現量とDT療法前後のPSA低下率】
 VCAN発現量とDT療法前後のPSA低下率が良く相関していることがわかります。症例Aの前立腺にはVCAN発現が弱く、症例Bでは非常に強く発現していることがわかります。