



レプチンによるホルモン非依存性前立腺癌細胞増殖 におけるJNK, STAT3, Aktのシグナル分子間相互作用

宮崎, 利明

(Degree)

博士 (理学)

(Date of Degree)

2009-09-25

(Date of Publication)

2010-05-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4778

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004778>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	宮崎 利明
博士の専攻分野の名称	博士（理学）
学 位 記 番 号	博い第 4778 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	平成 21 年 9 月 25 日

【 学位論文題目 】

レプチンによるホルモン非依存性前立腺癌細胞増殖における JNK,STAT3,Akt のシグナル分子間相互作用

審 査 委 員

主 査 教 授 鏑木 基成
教 授 富永 圭介
教 授 深見 泰夫

信州大学医学系研究科准教授 岩本 芳樹

肥満が前立腺癌の進行の促進と関係していることが臨床的に注目されているが、そのメカニズムは未だ不明なところが多い。本研究では、実際に脂肪組織から分泌されたレプチン(Leptin)がアンドロゲン非依存性前立腺癌(androgen-independent prostate cancer: 以下 AIPC)の細胞増殖を刺激するかを検証した。そのために、まず雄の C57BL/6j マウスをそれぞれ低脂肪ダイエット食品を食べさせた瘦身のマウス群、高脂肪ダイエット食品を食べさせた肥満のマウス群の食餌条件に分け飼育したマウス群と、遺伝的に肥満でレプチンの分泌が認められない *ob/ob* マウス群それぞれから精巣上体脂肪組織を取り出し、脂肪組織分泌液を調製した。その分泌液を用いてマウス AIPC 細胞の TRAMP-C1 を培養したところ、高脂肪ダイエット食品を食べさせた肥満のマウス群からの分泌液が、低脂肪ダイエット食品を食べさせた瘦身のマウス群や、遺伝的に肥満でレプチンの分泌が認められない *ob/ob* マウス群からの分泌液と比べると、脂肪組織分泌液中のレプチン濃度と相関して TRAMP-C1 の細胞増殖を刺激することがわかった。更に脂肪細胞分泌液中のレプチンを抗レプチン中和抗体で中和させる実験から、分泌液中のレプチンが細胞増殖に重要なことを示した。これらの結果から、脂肪組織から分泌されたレプチンを通して AIPC の細胞増殖が促進されていることが示唆された。私が本研究を行った City of Hope の岩本研究室において、以前、添加したレプチンが c-Jun NH₂-terminal kinase (JNK) のシグナル伝達を通してヒト AIPC の細胞増殖を刺激することを報告しているが、同様に、signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) や Akt においても、AIPC に影響を与えることが報告されている。本研究では、AIPC の細胞増殖に際して、レプチンによって刺激されるこれら 3 つの新しい分子間の相互作用を同定することに成功した。ヒト AIPC 細胞においてレプチンは JNK、STAT3 そして Akt を互いに良く似た時間経過で二相性に活性化することがわかった。一方、薬理学的 JNK 阻害剤は STAT3 の DNA 結合活性と STAT3 の活性に重要な Tyr-705 残基と Ser-727 残基のリン酸化を抑制した。JNK が Ser-727 残基のリン酸化を通して STAT3 の活性を調節するという報告から、AIPC 細胞においても JNK は Ser-727 残基のリン酸化を通して STAT3 の活性を仲介する機構が示唆された。AIPC 細胞におけるレプチンにより引き起こされる STAT3 の活性化を示したのは、この報告が初めてである。更に JNK の阻害は、Akt の活性化に重要な Akt の Ser-473 残基のリン酸化レベルを減少させることがわかった。この結果より、JNK がレプチンにより刺激された Akt の活性にも関係していることがわかった。これらの結果は、レプチンにより刺激された AIPC の細胞増殖が、JNK、STAT3 そして Akt を仲介していることを示している。更に、マウスの AIPC 細胞 TRAMP-C1 においても、レプチンは JNK、STAT3 そして Akt を活性化させ、JNK はそれらの活性化を仲介していることがわかった。以上の結果より、レプチンにより引き起こされた JNK、STAT3 そして Akt の相互作用は、ヒト AIPC 細胞 DU145 だけで見られる特異的な現象ではなく、AIPC の細胞増殖における共通のシグナル現象である可能性が示唆された。本研究によって、肥満による AIPC の進行の促進を仲介する可能性

のある分子群が同定されたことから、それらを制御・抑制することをターゲットとする新規治療法の開発の糸口になりうることを期待できる。

氏名	宮崎 利明		
論文 題目	レプチンによるホルモン非依存性前立腺癌細胞増殖における JNK、STAT3、Akt のシグナル分子間相互作用		
審査委員	区 分	職 名	氏 名
	主 査	教授	鏑木 基成
	副 査	教授	富永 圭介
	副 査	教授	深見 泰夫
	副 査	准教授	岩本 芳樹
	副 査		印
要 旨			
概要 本論文は5つの章より構成されており、第I章では本研究の背景と目的が書かれ、第II章では研究における材料、法法が記述されている。第III章では実験結果、第IV章、第V章では実験結果の考察と結論・展望が記述されている。 肥満が前立腺癌の進行を促進することが臨床的にわかってきて注目されているが、そのメカニズムは未だ不明のところが多い。本研究では、実際に脂肪組織から分泌されたレプチン(Leptin)がホルモン非依存性前立腺癌の細胞増殖を刺激するかどうかを調べることから研究が開始されている。まず雄の C57BL/6j マウスを使い、低脂肪ダイエット食品を食べさせた瘦身のマウス群、高脂肪ダイエットを食べさせた肥満のマウス群、そして遺伝的に肥満でレプチンの分泌が認められない <i>ob/ob</i> マウス群それぞれから脂肪組織を取り出し、脂肪組織分泌液を調製した。その分泌液を用いてマウスのホルモン非依存性前立腺癌細胞 TRAMP-C1 を培養したところ、高脂肪ダイエット食品を食べさせた肥満のマウス群からの分泌液が、低脂肪ダイエット食品を食べさせた瘦身のマウス群や、遺伝的に肥満でレプチンの分泌が認められない <i>ob/ob</i> マウス群からの分泌液と比べると、脂肪組織分泌液中のレプチン濃度と関連して TRAMP-C1 細胞の細胞増殖を刺激することがわかった。更に脂肪細胞分泌液中のレプチンを抗レプチン抗体で中和させる実験から、分泌液中のレプチンが細胞増殖に重要なことを示した。これらの結果から、脂肪組織から分泌されたレプチンを通してホルモン非依存性前立腺癌の細胞増殖が促進されていることが示唆された。当研究室において、以前、添加したレプチンが c-Jun NH₂-terminal kinase (JNK)のシグナル伝達を通してホルモン非依存性前立腺癌の細胞増殖を刺激することを報告しているが、同様に、signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)や Akt も、ホルモン非依存性前立腺癌に影響を与えることが報告されている。本研究では、ホルモン非依存性前立腺癌の細胞増殖に際して、レプチンによって刺激されるこれら3つの分子の間の新しい相互作用を同定することに成功した。ヒドのホルモ			

氏名	宮崎 利明
ン非依存性前立腺癌においてレプチンは JNK、STAT3 そして Akt を互いに良く似た時間経過で二相性に活性化することがわかった。一方、薬理学的 JNK 阻害剤は STAT3 の DNA 結合活性と STAT3 の活性に重要な STAT3 の Tyr-705 残基と Ser-727 残基のリン酸化を抑制した。JNK が Ser-727 残基のリン酸化を通して STAT3 の活性を調節するという報告から、ホルモン非依存性前立腺癌においても JNK は Ser-727 残基のリン酸化を通してレプチンによって刺激された STAT3 の活性を仲介するという機構が示唆された。ホルモン非依存性前立腺癌におけるレプチンによって引き起こされる STAT3 の活性化を示したのは、この報告が初めてである。更に JNK の阻害は、Akt の活性に重要な Akt の Ser-473 残基のリン酸化を減少させることがわかった。この結果より、JNK がレプチンによって刺激された Akt の活性にも関係していることがわかった。これらの結果は、レプチンによって刺激されたホルモン非依存性前立腺癌の細胞増殖が、JNK、STAT3 そして Akt を仲介していることを示している。更に、マウスのホルモン非依存性前立腺癌細胞においても、レプチンは JNK、STAT3 そして Akt を活性化させ、JNK はそれらの活性化を仲介していることがわかった。以上の結果より、レプチンにより引き起こされた JNK、STAT3 そして Akt の相互作用は、ヒト AIPC 細胞 DU145 だけで見られる特異的な現象ではなく、ホルモン非依存性前立腺癌の細胞増殖における共通のシグナル現象である可能性が示唆された。本研究によって、肥満によるホルモン非依存性前立腺癌の進行の促進を仲介する可能性のある分子群が同定されたことから、それらを制御・抑制することをターゲットとする新規治療法の開発の糸口になりうることを期待できる。 以上のように本論文は、高等動物の脂肪組織から分泌される脂肪サイトカインのひとつ、レプチンに注目し、ホルモン非依存性前立腺癌の細胞増殖においてレプチン添加によって引き起こされる JNK (c-Jun NH₂-terminal kinase) を介する STAT3、Akt による細胞内シグナル伝達系の本質を理解するための重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、学位申請者の宮崎 利明は博士(理学)の学位を得る資格があると認める。	