

**【目的】**前立腺がんは全体としては比較的予後の良いがんとして知られているが、一部に去勢抵抗性(アンドロゲン非依存性)となり悪性化するものがある。この去勢抵抗性の分子メカニズムについては未解明の部分が多く残されており、その解明は泌尿器腫瘍領域における重要な課題の一つである。本研究では、我々が独自に見出した抗腫瘍作用を持つ細胞膜裏打ち分子ストマチンに着目し、この分子と去勢抵抗性前立腺がんとの関連について検証することを主な目的とする。さらに、解明した分子メカニズムをもとに、去勢抵抗性前立腺がんに対する新たな治療法開発研究に向けた基盤構築についても検討する。

**【方法】**前立腺がんにおけるストマチンの発現制御機構に EphA-ephrin-A 系が関与していないか調べるため、これらの分子のノックダウン、qPCR、ウェスタンブロッティングを施行した。EphA3 による細胞内シグナルとストマチンの発現との関連を調べるため、EphA3 の細胞内シグナル伝達に必要な C 末端を欠失した EphA3 発現ベクターを作製し、免疫染色実験を行った。EphA3 下流のシグナル伝達に関わる JAK の阻害薬を使用した。前立腺がん細胞が増える速度について調べるため、一定数の細胞を培養ウェル上に播いた後、2 日ごとに細胞数をカウントした。

**【結果】**抗腫瘍作用を有するストマチンの発現が低下した前立腺がんは去勢抵抗性となり悪性度(増殖能・運動能の亢進)が高くなるが、ストマチンの発現を抑制する機構として、がん細胞間での EphA3 と ephrin-A5 の結合が重要であることを見出した。逆に、LNCaP 細胞で EphA3 または ephrin-A5 をノックダウンするとストマチンの発現量が増加した。さらに、このノックダウン細胞では LNCaP 細胞の増殖が抑制された。C 末端を欠失した EphA3 を LNCaP 細胞に過剰発現させてもストマチンの発現が増加したことから、EphA3 による細胞内シグナル伝達がストマチン発現抑制に必要であった。一方、EphA3 ノックダウンによるストマチン発現増加は、JAK 阻害薬の追加投与により、コントロールレベルにまで抑制されたことから、EphA3 シグナルは JAK を抑制することでストマチンの発現を抑制していると考えられた。

EphA-ephrin-A 系によるストマチン発現制御機構

