

## 論文内容の要旨

報告番号	空欄	氏名	大西 健太
(和訳)			$\gamma$ -Klotho is correlated with resistance to docetaxel in castration-resistant prostate cancer 去勢抵抗性前立腺癌におけるKlotho $\gamma$ のドセタキセル抵抗性との関連と新規治療としての可能性

### 論文内容の要旨

#### 【背景】

Klotho (KL) は老化抑制遺伝子として発見され、 $\alpha \cdot \beta \cdot \gamma$  の3つのサブタイプが同定されており、線維芽細胞増殖因子シグナルの co-factor として働く。KL  $\alpha \cdot \beta$  の悪性腫瘍の進展または抑制との関連が報告されている一方で、KL  $\gamma$  の悪性腫瘍との関連についてはほとんど検討されていない。当教室では KL と膀胱癌の関連について報告した。本研究では、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC)における KL  $\gamma$  の生物学的役割と臨床意義について検討した。

#### 【方法】

CRPC 細胞株 (PC-3) を用いて BALB/c nu/nu マウスで皮下腫瘍モデルを作製し、以下の4つの治療群に割り付けた: コントロール群、ドセタキセル(DTX)単独群、KL  $\gamma$  siRNA 群、DTX+KL  $\gamma$  siRNA 群。DTX は週2回の腹腔内投与(5 mg/kg)を3週間、KL  $\gamma$  siRNA は週1回の腫瘍周囲への皮下投与を3週間投与した。コントロール群、DTX 単独群には negative control siRNA を投与した。治療終了後、腫瘍重量を測定し、免疫組織学的染色を行って検討した。また、当院で CRPC に対して DTX 療法を導入した 65 症例のうち前立腺癌初診断時の針生検標本が入手可能であった 36 症例を対象とし、組織中の癌細胞における KL  $\gamma$  の発現レベルとドセタキセル治療効果、予後を含めた臨床病理学的因子の関連を検討した。

#### 【結果】

皮下腫瘍モデルにおける治療後の腫瘍重量は、コントロール群と比較し KL  $\gamma$  siRNA 投与群では有意に低く (P=0.042)、また、DTX+KL  $\gamma$  siRNA 群では治療群のなかで最も低かった (P=0.029)。免疫染色において Ki67 の発現はコントロール群と比較し、有意に KL  $\gamma$  siRNA 投与群(P=0.041)と DTX+KL  $\gamma$  siRNA 群 (P=0.012)で低かった。臨床検体の検討では、36 症例のうち KL  $\gamma$  高発現群 23 例と KL  $\gamma$  低発現群 13 例に分類した。KL  $\gamma$  高発現群は低発現群と比較して前立腺癌初診断時 PSA 値が高値 (P=0.016)で所属リンパ節有転移症例が多かった(P=0.029)。KL  $\gamma$  高発現群では低発現群と比較して全生存率が有意に短く (P=0.018)、独立予後不良因子であった (P=0.012, ハザード比=3.92)。

#### 【結語】

診断時の癌細胞における KL  $\gamma$  発現レベルは DTX 治療を実施された症例の予後因子であった。KL  $\gamma$  阻害を標的とする補助治療により CRPC の DTX 感受性が上昇し、治療成績の改善が期待される。