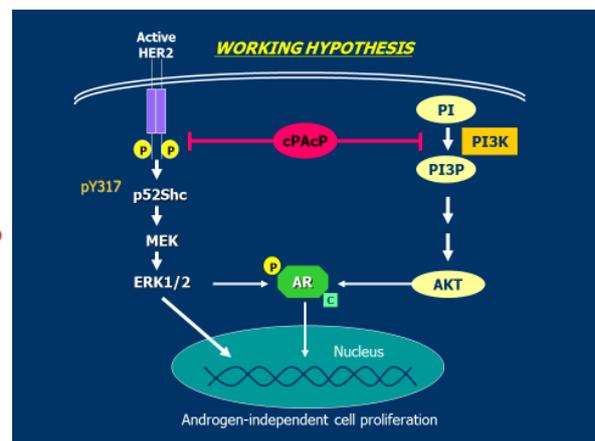
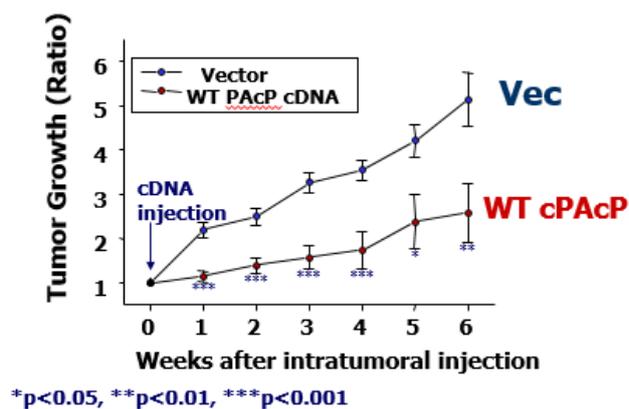


Protein Tyrosine Phosphatase による去勢抵抗性前立腺癌進展の制御機構

前立腺癌研究の最大のテーマのひとつである去勢抵抗性の獲得とその進展機序についてはその真相の解明には至っていないのが現状である。Heterogeneity の高い代表的癌腫である前立腺癌はおそらくは複数のシグナル伝達経路を様々な程度に介して相互作用しながら機能発現しており、その最終的アウトプットが個々の前立腺癌の挙動を特徴付けているものと推測される。中でもチロシンキナーゼ (TK) は多くの悪性腫瘍でその機能・発現異常が知られており、例えば乳癌では HER-2 が既に診断・治療に欠かせない molecule として確立されている。一方、前立腺癌における HER-2 の挙動は、その蛋白発現に関して controversial な点もあるが、リン酸化の増加がアンドロゲン非依存性増殖に深く関わっていることを支持する所見が多数報告されている。このチロシンリン酸化を負に制御する役割を担うものの 1 つがチロシンホスファターゼ (PTP) であるが、TK に比較するとその詳細は不明な点が多い。我々は LNCaP 由来の cell model 用いて前立腺特異的 PTP である細胞質型酸性ホスファターゼ (cPacP) の機能的役割を解析した。すると、LNCaP subline モデルにおける発現解析ならびに site-directed mutagenesis の結果から、cPacP は HER-2 を基質としてこれを脱リン酸化し、さらにその下流の ERK/MAPK signaling を制御することにより細胞増殖を抑制することが判明した。またこれとは逆に、cPacP の発現抑制は HER-2 の hyperphosphorylation を惹起し、ERK/MAPK の活性化により細胞増殖促進することが観察された。LNCaP C-81 cell xenograft を用いた実験でも cPacP cDNA の腫瘍内投与により増殖抑制がおこることが確認された。ヒト前立腺癌組織中の cPacP 発現の免疫組織学的検討でも、cPacP は high grade 癌部での発現が有意に低下しており、細胞増殖との逆相関がみられた。以上の結果から、cPacP は HER-2 を介した前立腺癌細胞のアンドロゲン非依存性増殖を負に制御する少なくともひとつの重要な molecule と考えられ、去勢抵抗性前立腺癌の進展機序の少なくとも一部を担っていると考えられる。



参考論文：

Igawa T: Role of protein phosphatases in genitourinary cancers. *Int J Urol* 24: 16-24, 2017
 Igawa T, Lin FF, Rao P, Lin MF*: Suppression of LNCaP prostate cancer xenograft tumors by a prostate-specific protein tyrosine phosphatase, prostatic acid phosphatase. *Prostate* 55(4) : 247 - 258, 2003