

アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞におけるトランスクリプトーム解析

健康デザイン学科 4B 田中 葵 指導：花香博美

【諸言】

前立腺がんの研究において、アンドロゲン依存性としてLNCaP、アンドロゲン非依存性及び悪性度の高い細胞株としDU145、PC3の3つ前立腺癌細胞が研究に用いられることが多い。アンドロゲン非依存性及び悪性度の高い細胞株を解析することにより、ホルモン抵抗性前立腺癌の治療に役立つことが考えられる。DU145およびPC3におけるアポトーシス細胞数を増加させることが知られている。本研究では、アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞であるDU145とPC3の2つの細胞の違いについて検討する為、トランスクリプトーム解析を行った。解析の結果、FC値の値が一番高い、PDE9Aに着目し、DU145とPC3の違いを比較した。

【方法】

European Nucleotide ArchiveのデータベースよりダウンロードしたFASTQファイルをインポートし、次にRNAアライメントを行う。そして、各サンプルをDU145とPC3のグループとし、発現値が何倍変動したかを比較するFold Change(1.01倍)により抽出を行った。結果より、DU145およびPC3のm-RNAの増減値を比較し、アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞であるDU145とPC3細胞の2つの細胞の違いについて検討した。



【結果】

トランスクリプトーム解析を行いFC値(m-RNAの量)の増減値を比較した。その結果、FC値の値が一番高いPDE9Aに着目し、アンドロゲン非依存性前立腺がん細胞であるDU145とPC3の比較を行った。(表1)

	FC値	Gene Symbol	Gene ID	
上位	1	156.9476	PDE9A	5152
	2	23.05329	CBS	875
	3	16.16374	MIR155HG	114614
	4	11.81242	CXADR	1525
	5	5.055896	FTCD	10841
	6	4.903605	KCNE1	3753
	7	4.267953	NCRNA00257	257357
	8	3.553337	C21orf122	728039
	9	2.96035	C21orf58	54058
	10	2.666752	IFNAR2	3455
下位	1	-123.68	TFF1	7031
	2	-94.3558	ADAMTS1	9510
	3	-76.8621	TFF2	7032
	4	-64.6211	SAMSN1	64092
	5	-52.6405	SIM2	6493
	6	-50.8809	NCAM2	4685
	7	-27.5927	TMPRSS2	7113
	8	-23.3766	TMPRSS15	5651
	9	-22.4226	RIPK4	54101
	10	-18.3143	COL6A1	1291

表1 アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞におけるトランスクリプトーム解析の結果

【考察】

〈転移巣〉

PC3は主に骨転移巣に発現されるのに対し、DU145は主に脳転移巣に発現される。PDE9AはcGMP 特異的PDEであり、ヒトでは脳、脾臓、小腸および尿路上皮などに発現が認められることが報告されている。その為、脳転移巣で発現されたPDE9AがPC3ではなく、DU145で増加したのは必然的であると考えた。

〈PDE9A阻害とアルツハイマー型認知症の治療〉

PDE9の阻害は、アルツハイマー病の認知機能障害を改善するための潜在的な新しいアプローチの可能性が示唆されている。また、シナプス可塑性および認知機能を高めることも確認されている為、脳に発現がみられるPDE9AがAβ (Amyloid-β protein)の発現・蓄積に関わっていることが考えられる。したがって、DU145はAβの蓄積により前立腺がん細胞が増殖するのではないかと仮定した。(図1)

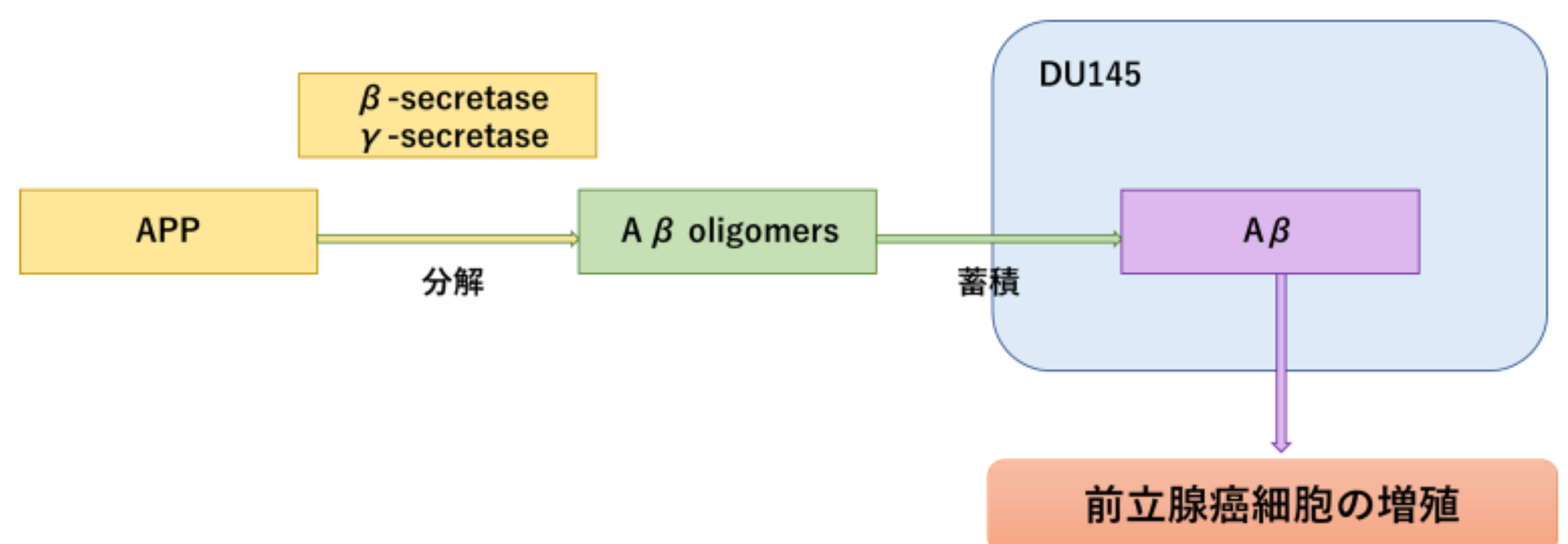


図1 DU145においてAβの蓄積が前立腺癌細胞増殖する過程

〈エストロゲン受容体〉

前立腺がん治療として抗エストロゲンを使用する可能性を評価した結果、PC3では、ER-αとER-βの両方を発現したのに対し、ER-βのみを発現するDU145では、抗エストロゲンが阻害剤である可能性がみられるため、DU145におけるエストロゲンの作用が前立腺がん細胞の増殖の起因であると考え、エストロゲン受容体があると考えた。したがって、エストロゲン受容体の有無がPC3とDU145の違いであると仮定した。(図2)

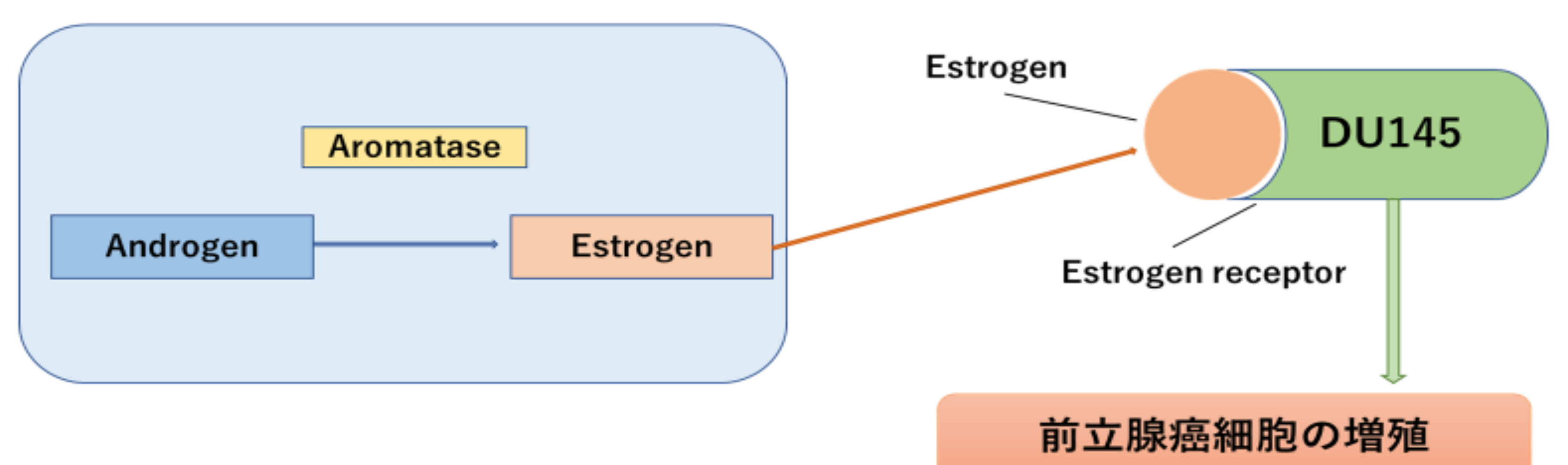


図2 エストロゲン作用におけるDU145前立腺癌細胞増殖する過程