

平成 23 年 3 月 4 日

報道関係各位

東京大学分子細胞生物学研究所

記者会見の開催について

1. 会見日時： 平成 23 年 3 月 7 日（月） 10：00 ～ 11：00

2. 会見場所： 東京大学分子細胞生物学研究所
生命科学総合研究棟 3 階 302 号室会議室
(弥生キャンパス内：文京区弥生 1-1-1)
http://www.u-tokyo.ac.jp/campusmap/cam01_13_16_j.html
東京メトロ南北線東大前下車 5 分

3. 発表タイトル：
「ホルモン療法耐性前立腺癌の進行を司る新たな癌増悪因子“Wnt-5a”の同定」

4. 出席者： 東京大学分子細胞生物学研究所 核内情報研究分野 教授 加藤 茂明

5. 発表概要：

東京大学分子細胞生物学研究所（所長：秋山徹）の核内情報研究分野の高橋さゆり（大学院生）と加藤茂明教授らは、抗男性ホルモン剤療法に抵抗性を示す前立腺癌において、高頻度で見出される男性ホルモン（アンドロゲン）受容体（AR）の遺伝子変異をマウスに導入したモデル動物を確立した。このモデル動物を用いて解析した結果、「Wnt-5a」という細胞外分泌タンパク質が AR 点変異体と協調的に作用し、通常は男性ホルモン遮断薬であるはずの抗男性ホルモン剤に応答して、前立腺癌の増殖亢進を引き起こすことを実証した。

6. 発表内容：

前立腺癌は欧米では男性癌死亡者の約 20%を占める頻度の高い癌である。日本においても現代食生活の欧米化に伴い、その発症頻度は急激に上昇しており、2020 年には現在の 3.14 倍になると予想されている。前立腺癌の多くは男性ホルモン感受性癌であり、抗アンドロゲン剤による男性ホルモン遮断療法が有効である。しかしながら、こうしたホルモン療法は初期の段階では有効であるが、ほとんどの患者でアンドロゲン依存性の消失にやがて至る例が大多数を占める。このため、ホルモン療法耐性前立腺癌に対する有効な治療薬の開発が急務となっている。そこで本研究では、抗アンドロゲン剤耐性前立腺癌で高頻度にみられるヒト型 AR 点変異体（T877A）を前立腺のみに導入した遺伝子改変マウスの作出を行い、モデル動物を確立した（図 1）。このホルモン療法耐性前立腺癌モデルを用いた解析により、AR 点変異体が抗アンドロゲン剤や他種ステロイドホルモンへの応答能を獲得した結果（図 2）、前立腺癌の増殖が進行することが明らかとなった（図 3）。また、このような前立腺癌の進展には、通常異な

る細胞種間（上皮細胞—間質細胞）における液性因子を介したコミュニケーションが大きな役割を果たしている。そこで、前立腺癌モデルを用いたスクリーニングにより、「Wnt-5a」という細胞外分泌タンパク質が癌細胞より自己分泌されることで、AR 点変異体がより活性化され、癌の増殖が加速されることが見出された。実際の前立腺癌患者の検体を詳しく調べたところ、多くの検体で Wnt-5a の発現が亢進していることが見出され（図 4）、Wnt-5a の癌増悪因子としてのヒト進行性前立腺癌への寄与が示唆された。

7. 発表雑誌：

雑誌名：「米国科学アカデミー紀要（PNAS, Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America）」のオンライン速報版「Early Edition」に平成 23 年 3 月 7 日の週（米国東部時間）に公開されます。

論文タイトル：Noncanonical Wnt signaling mediates androgen-dependent tumor growth in a mouse model of prostate cancer

著者：Sayuri Takahashi, Tomoyuki Watanabe, Maiko Okada, Kazuki Inoue, Takashi Ueda, Ichiro Takada, Tetsuro Watabe, Yoko Yamamoto, Toru Fukuda, Takashi Nakamura, Chihiro Akimoto, Tetsuya Fujimura, Maiko Hoshino, Yuuki Imai, Daniel Metzger, Kohei Miyazono, Yasuhiro Minami, Pierre Chambon, Tadaichi Kitamura, Takahiro Matsumoto, and Shigeaki Kato

8. 注意事項：

米国科学アカデミー紀要（PNAS, Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America）」のオンライン速報版「Early Edition」に平成 23 年 3 月 7 日の週（米国東部時間）に公開されますので日本時間 3 月 8 日（火）午前 5 時以前の公表は禁じられています。（March 7, 2011 at 3:00 PM U.S. Eastern time）

9. 問い合わせ先：

<研究に関すること>

加藤 茂明（かとう しげあき）

東京大学分子細胞生物学研究所 教授

〒113-0032 文京区弥生 1-1-1

HP: <http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/bnsikato/index.html>

<報道担当>

東京大学分子細胞生物学研究所 事務部総務チーム

〒113-0032 東京都文京区弥生 1-1-1

TEL : 03-5841-7803 FAX : 03-5841-8465

E-mail : soumu@iam.u-tokyo.ac.jp