

Mutual Regulation between Raf/MEK/ERK Signaling and Y-Box-Binding Protein-1 Promotes Prostate Cancer Progression

今田, 憲二郎

<https://hdl.handle.net/2324/1441077>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名： 今田 憲二郎

論文題名： Mutual Regulation between Raf/MEK/ERK Signaling and
Y-Box-Binding Protein-1 Promotes Prostate Cancer Progression
(前立腺癌進展における Y-box-binding protein-1 と Raf/MEK/ERK 経路の相互制御)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

目的： Y-box-binding protein-1 (YB-1) は細胞増殖、抗アポトーシス作用、上皮間葉移行や前立腺癌での去勢抵抗性などに関与した、様々な機能を示すことが知られている。しかし、YB-1 がどのようにがん生物学に影響を及ぼすのか、特に YB-1 と分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (mitogen-activated protein kinase; MAPK) との関係については未だ知られていない。そのため、我々は前立腺癌における YB-1 と MAPK 経路の相互作用について研究した。

実験手法： 前立腺癌細胞株を用いて、定量的ポリメラーゼ連鎖反応、ウェスタンブロッティング、共免疫沈降法を行った。また、165 例の前立腺癌臨床検体を用いて、YB-1、リン酸化 YB-1、ERK2 蛋白の免疫組織化学染色を行った。YB-1、リン酸化 YB-1、ERK2 蛋白の核発現と臨床病理学的事項を比較検討した。

結果： 上皮成長因子 (epidermal growth factor; EGF) はリン酸化 YB-1 発現を上昇させ、MEK 阻害剤 (U0126、PD98059) はリン酸化 YB-1 発現を低下させた。逆に、YB-1 を small interfering RNA (siRNA) を用いてノックダウンすると、ERK2、リン酸化 MEK、リン酸化 ERK1/2、リン酸化 RSK 蛋白発現が低下した。さらに、YB-1 は ERK2 や Raf-1 と相互に作用し、プロテアソーム経路を通じてその発現を制御した。免疫組織化学染色では、YB-1、リン酸化 YB-1、ERK2 蛋白核発現の間にそれぞれ相関を認めた。Cox 比例ハザードモデルにおいて、ERK2 蛋白発現は独立した予後因子だった (ハザード比 7.947; 95% 信頼区間 3.527-20.508; $P < 0.0001$)。

結論： 我々は YB-1 と MAPK 経路の機能的な関係と、前立腺癌進展におけるその生化学的な関連性を明らかにした。加えて、ERK2 蛋白発現は独立した予後因子だった。これらの研究結果は、ERK 経路および YB-1 の両者が前立腺癌の診断や治療における分子標的となる可能性を示した。