

ヒト前立腺癌における Rap1 GAP SPA-1 を介した転移機序の解明

清水洋祐、中村英二郎、服部雅一、湊 長博、賀本敏行、小川 修

京都大学大学院泌尿器科

SPA-1 は Ras family である small G protein Rap1 の GTPase を負に調節する蛋白をコードする遺伝子である。米国の Hunter らのグループから *SPA-1* の遺伝子多型が乳癌マウスモデルの転移に関与し、同遺伝子を RNA 阻害すると肺転移数が減少し、またヒト前立腺癌の cDNA マイクロアレイ解析では転移を認める症例では *SPA-1* 遺伝子の発現が亢進していることが報告された。

以上の知見より、我々はヒト前立腺癌組織において免疫組織学的解析を行ったところ転移性前立腺癌組織において *SPA-1* 蛋白の発現の上昇を認めた。

SPA-1 蛋白の発現を認めず転移能の低い前立腺癌細胞株 LNCaP に *SPA-1* 遺伝子を安定発現させたところマウス移植モデルで転移巣の増大を認めた。

SPA-1 蛋白を高発現している転移能の高い前立腺癌細胞株 PC3 において *SPA-1* 遺伝子発現を RNA 阻害したところ転移巣の縮小を認め、また同細胞に constitutive active form の Rap1 (RapV12) を安定発現させたところ転移巣の縮小を認めた。

以上の結果より *SPA-1* 遺伝子が前立腺癌の転移機構に深く関与している可能性が示唆されたが、同遺伝子の発現解析を行うことにより将来的に癌転移を来たしややすい High risk group を予測し、術後のアジュバント治療を早期に行う指標となる可能性があり、前立腺癌の死亡率の改善に寄与するものと考えられる。