

# Prostate Epithelial Progenitors and Cancer

## 攝護腺上皮前驅細胞與攝護腺癌



陽明大學 陳俊銘副教授  
國立陽明大學生命科學系暨基因體研究所

攝護腺位於膀胱頸下方，為一錐形外分泌腺體組織。在開發中國家的癌症發生率中攝護腺癌高居第二位，男性癌症死亡率位居第三。在臺灣攝護腺癌的發生率則占第五位。攝護腺主要由三種細胞所構成：基底上皮細胞(**basal epithelial cells**)、柱狀上皮細胞 (**luminal epithelial cells**)、神經內分泌細胞 (**neuroendocrine cells**)。過去依據人類攝護腺癌病理切片及動物實驗的結果，普遍認為柱狀上皮細胞為攝護腺腫瘤的來源。然而近年來許多研究指出，基底上皮細胞亦具有能力產生與臨床攝護腺癌相似的腫瘤。直至目前，攝護腺癌的“起源性細胞”仍是一個十分重要的議題。

本實驗室旨在探討活體中攝護腺的不同細胞族群，何者為攝護腺癌之起源細胞，並針對不同抑癌基因進行遺傳修飾，以探討該抑癌基因對攝護腺癌化過程的重要性。*PTEN* (*Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10*) 為相當重要的抑癌基因，位於人類染色體10q23位置，其功能為去除PIP3 D3位置之磷酸根，藉此抑制PI3K/AKT的訊息傳遞。許多研究指出，攝護腺癌常伴隨*PTEN*基因的突變或缺失，顯示*PTEN*在攝護腺癌當中扮演重要的角色。此外隨著近期研究已知，*Wnt*訊息所調控的下游基因，和癌症發生或幹細胞增生分裂具有高相關性。在癌細胞內之*Wnt*訊息傳遞異常活化，多半都是由於APC或是β-catenin等基因發生突變，進而異常活化TCF所形成的轉錄因子，導致細胞不正常的分化及分裂。在許多細胞實驗中已證實，PI3K/AKT訊息傳遞和*Wnt*/β-catenin訊息傳遞間彼此交互影響，能共同調控細胞的恆定性。

為了瞭解小鼠攝護腺兩種細胞族群中，失衡的PI3K/AKT和APC/β-catenin訊息產生不正常的傳遞路徑，是否影響攝護腺癌的發生。首先，本實驗室建立：*Tg(BK5-CreER<sup>T</sup>)*和*Tg(K18-EGFP,K8-CreER<sup>T</sup>)*轉殖基因鼠。這兩種基因轉殖鼠分別以第五角質蛋白及第八角質蛋白基因啟動子驅使Cre-ER<sup>T</sup>(重組酶-突變型雌激素受體融合基因)在攝護腺主要的兩種細胞族群(基底上皮細胞及柱狀上皮細胞)中表現。接著利用上述的基因轉殖鼠，建立誘導式基因剔除鼠*Tg ( BK5-CreER<sup>T</sup> ) ;Pten<sup>fx/fx</sup>*及*Tg(K18-EGFP,K8-CreER<sup>T</sup> ) ; Pten<sup>fx/fx</sup>*，分別在基底上皮細胞及柱狀上皮細胞中剔除*Pten*。在先前的研究成果中，我們發現由基底上皮細胞失去*Pten*所導致的癌症發生所需時間較短，並且有較高機率形成侵略性癌症。有趣的是，兩種基因剔除鼠所產生的癌症，都具有臨床中所觀察到的“柱狀上皮”增生的特徵。此結果顯示，基底上皮細胞於癌症發生過成中具有分化成柱狀上皮細胞的能力，形成腫瘤性柱狀上皮病灶。並也證明活體生物中基底上皮細胞亦能為攝護腺癌之來源細胞。

對於**Pten**訊息傳遞在柱狀及基底上皮細胞中可能的角色有基本的瞭解後，更進一步，本實驗室目前著手于深入探討此兩種細胞族群中**PI3K/AKT**和**APC/ $\beta$ -catenin**訊息迴路之間的交互作用。我們建立了分別在攝護腺柱狀上皮細胞及基底細胞同時剔除**Pten**及 **$\beta$ -catenin**的小鼠，欲探討 **$\beta$ -catenin**缺失後，是否影響**Pten**缺失所產生的癌化過程。初步的結果顯示，在基底上皮細胞同時剔除**Pten**及 **$\beta$ -catenin**，則**Pten**缺失導致癌化的過程會被抑制，目前正進行分子機制的研究。希望本實驗室所建立的**Pten**和**APC**誘導式基因剔除小鼠模式，在未來能探究攝護腺癌化過程中所參與的調控機制，並提供一個發展抑癌藥物治療的動物模式平台。

(致謝:此研究主要計劃經費來源:國衛院與國科會)



2011年11月30日-陳俊銘老師演講