

前列腺癌之骨轉移研究一

Cadherin-11 increases migration and invasion of prostate cancer cells and enhances their interaction with osteoblasts

黃織芬

2008年9月因獲得服務之台大醫院因公出國計畫的支持，得以前往美國 University of Texas M.D. Anderson Cancer Center (MDACC) 進行為期一年的進修計畫，也承蒙服務於該中心 Department of Molecular Pathology 的 21 屆系友林淑華教授的指導，讓我得以一窺癌症基礎研究的殿堂。並透過林教授的引薦，至 MDACC 的藥劑部見習，讓我在學術研究及臨床見習均有具體的收穫。

林淑華教授實驗室近幾年專注於前列腺癌的骨轉移研究，致力於發展能早期診斷或預防前列腺癌骨轉移的策略。骨轉移與前列腺癌的惡化、病人生活品質及死亡有相當大的關聯性，過去的研究證實，約有 80% 前列腺癌死亡個案有骨轉移現象，因此預防及治療前列腺癌的骨轉移臨床醫療上相當重要。因此如能找出導致骨轉移的重要分子或前列腺癌細胞與骨細胞交互作用的因子，對於前列腺癌的治疗將有突破性的進展。

癌細胞的轉移包括許多步驟，離開原生部位、在血流中存活、散佈至轉移器官並生長等，而吸附分子 (adhesion molecules) 被認為對於癌細胞與轉移部位細胞間的交互作用扮演重要角色。前列腺癌細胞多數為骨轉移，而其與成骨細胞 (osteoblast) 間的交互作用被認為是主要關鍵。

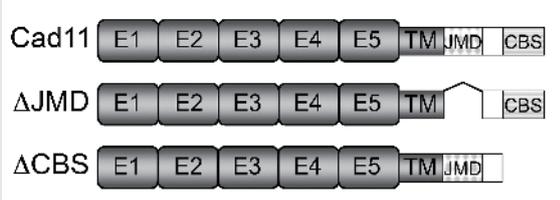
在林教授實驗室的研究證實，Cadherin-11 在轉移的前列腺細胞及成骨細胞均有大量的表現，透過 gene array 的研究發現，喜好轉移至骨頭的腺泡前列腺癌細胞 (acinar carcinoma) 相較於轉移至其他器官的管道前列腺癌細胞 (ductal carcinoma)，有一系列成骨細胞相關的基因表

現，其中包括了 cadherin-11，且證實 cadherin-11 在腺泡前列腺癌細胞有較高的表現量。

Cadherin-11 是一個高度表現於成骨細胞 (osteoblast) 的膜蛋白 (membrane protein)，在骨轉移的前列腺細胞株 PC-3 亦同樣有高度的表現。在癌症轉移的老鼠實驗，以心臟內注射 PC-3 細胞，將導致 PC-3 細胞轉移至骨組織，此現象則因 cadherin-11 專一性的基因抑制 (gene-specific short-hairpin RNA knockdown) 而降低。另透過人類前列腺癌組織切片之免疫染色 (immunostaining) 分析，在正常前列腺細胞並無 cadherin-11 的表現，但在前列腺癌組織則呈現有 cadherin-11，尤其在轉移的前列腺癌組織，特別是轉移至骨組織的前列腺癌細胞則有明顯的 cadherin-11 表現，藉此證實 cadherin-11 在前列腺癌的轉移具有重要角色。然而 cadherin-11 如何影響前列腺癌細胞及成骨細胞的交互作用，進而增加骨轉移的發生，其機轉並不清楚。

Cadherin-11 屬膜蛋白，其結構示意如圖，藉由建構不同的 cadherin-11 序列及細胞型態，研究其對癌細胞轉移的影響。實驗選擇前列腺癌細胞株 C4-2B4，並建構為多種型態細胞株，包括完全未表現 cadherin-11 的 C4-2B4/ vector 細胞株及過度表現 cadherin-11 的 C4-2B4/ cad11 細胞株。另為研究 cadherin-11 細胞內 domain 對癌細胞活動之影響，另建構細胞內 juxtamembrane cytoplasmic domain (JMD) 及 b-catenin-binding sequence domain (CBS) 突變之細胞株 C4-2B4/ JMD 及 C4-2B4/ CBS。研究顯示 JMD 為 p120 的結合位置，CBS 為 b-catenin 的結合位置，而

p120 及 b-catenin 被認為是細胞內訊息傳遞的重要分子。



Schematic diagram of cadherin-11 mutants.

E1-5, extracellular cadherin repeats 1-5.

TM, transmembrane domain.

JMD, juxtamembrane cytoplasmic domain.

CBS, b-catenin-binding sequence.

在一連串的實驗證實，當細胞表現 cadherin-11 時，其活動性及侵入性均明顯增加。在細胞的吸附 (adhesion)、伸展 (spreading)、爬行 (migration) 及侵襲 (invasion) 試驗，表現有 cadherin-11 的 C4-2B4/ cad11 細胞株之活動性明顯優於未表現 cadherin-11 的 C4-2B4/ vector 細胞株。

為觀察前列腺癌細胞與成骨細胞間的作用，藉由成骨細胞株 MC3T3-E1 (immortalized osteoblast cell line, MC3T3-E1) 與前列腺癌細胞株共同培養，並以人類專一性 cadherin-11 抗體 4B6 做免疫染色，在共軛顯微鏡下觀察到表現有 cadherin-11 的細胞可明顯嵌入成骨細胞 MC3T3-E1 細胞層中。

然而 cadherin-11 如何促進前列腺癌細胞的活性 (activities)? 過去一些研究證實 p120 及 b-catenin 結合至 E-cadherin (epithelial cadherin) 為其發揮作用的重要步驟。為研究 p120 及 b-catenin 的結合 domains, juxtamembrane cytoplasmic domain (JMD) 及 b-catenin-binding sequence domain (CBS) 是否也在 cadherin-11 影響前列腺癌細胞活性上扮演重要角色，因此另建構了 JMD 及 CBS 突變的細胞株 C4-2B4/ JMD 及 C4-2B4/ CBS，藉以觀查其所造成的影響。相較於表現野生型 cadherin-11 的細胞株，當 cadherin-11 的細胞內 JMD 及 CBS domains 產生突變時，其增加爬行 (migration) 及侵襲 (invasion) 的作用完全消失。

因此，cadherin-11 並非只是一個前列腺癌細胞與成骨細胞間連結的分子，更透過細胞內的訊息傳遞調控著癌細胞轉移的初期步驟，而其整個訊息傳遞所包含的蛋白分子及調控機轉仍值得更深入研究。

備註：

1. 筆者為第 36 屆系友，目前服務於台大醫院藥劑部
2. 本篇報導之相關著作發表於 *Cancer Research*. 2010; 70(11):4580-9.