Repression of Cell Proliferation and Androgen Receptor Activity in Prostate Cancer Cells by 2'-Hydroxyflavanone

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40256

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号　甲第2383号　　氏名　大筆　光夫
論文審査担当者　主査　藤原　浩　　印
副査　太田　哲生　印
宮本　謙一　印

学位請求論文
題　名　Repression of Cell Proliferation and Androgen Receptor Activity in Prostate Cancer Cells by 2'-Hydroxyflavanone
邦　題　2'-ヒドロキシフラバノンは前立腺癌の増殖とアンドロゲン受容体の活性を抑制する
掲載雑誌名　Anticancer Research volume 33, number 10, October 2013. 4453頁～4461頁

【目的】前立腺癌はアンドロゲン依存性に増殖する。進行前立腺癌に対する治療は男性ホルモン除去療法が第一選択であるが、多くは最終的に去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）となり再燃する。CRPCの増殖には副腎性アンドロゲンから17βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（17β-HSD）を介したテストステロン産生経路、テストステロンから5αリダクターゼを介して、テストステロンよりも強い活性を持つジヒドロテストステロン(DHT)産生経路が関与している。2'-ヒドロキシフラバノン(2'HF)はフラボノイドの一種で17β-HSD作用を抑制すると報告されていることから、前立腺癌に対して抗腫瘍作用を示すことが期待される。2'HFの前立腺癌に及ぼす影響について研究した。
【方法】アンドロゲン感受性前立腺癌細胞株LNCaP、非感受性前立腺癌細胞株DU145、PC-3を用いて増殖実験とアポトーシスアッセイを行った。アンドロゲンレセプター(AR)mRNA、タンパク発現をPCR、ウエスタンブロットにて確認した。ルシフェラーゼアッセイにてAR転写活性を調べた。
【結果】2'HFは濃度依存性にDU145とPC-3の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導した。LNCaPでは増殖抑制効果がみられるもアポトーシス誘導は確認できなかった。2'HFはアンドロゲン存在下でもLNCaP中のPSA mRNA発現を濃度依存性に抑制したため、2'HFの増殖抑制効果は、アンドロゲン生合成阻害以外の作用機序によるものと考えられた。ARの転写活性は2'HF濃度依存性に抑制されることを確認した。2'HFはアンドロステンジオン、テストステロン、DHT濃度変化をおこさないことをLC-MS/MSにて確認した。2'HFはAR mRNA発現に変化を与えないが、ARタンパク発現を濃度依存性に抑制した。また蛍光標識したARをトランスフェクションしたPC-3細胞を用いてARの細胞内での局在を調べた結果、2'HFはDHT存在下でのARの細胞質から核内への移行を阻害することを確認した。
【結語】2'HFは前立腺癌増殖抑制作用があり、新たな治療薬となる可能性がある。その作用機序はアンドロゲン非依存性経路としてはアポトーシスを誘導することによる。またアンドロゲン依存性経路としてはアンドロゲン生合成阻害作用ではなくARタンパク発現低下、AR核内移行阻害によるものである。
本研究は2'HFの前立腺癌に対する抗腫瘍作用とその機序を報告し、新たな治療薬となりうる可能性を示した労作であり学位に値すると評価された。