

# 前立腺癌細胞株におけるステロイドホルモン代謝とグルクロン酸抱合活性について

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/15605">http://hdl.handle.net/2297/15605</a>

学位授与番号	医博甲第1434号		
学位授与年月日	平成12年6月30日		
氏名	金谷二郎		
学位論文題目	前立腺癌細胞株におけるステロイドホルモン代謝とグルクロン酸抱合活性について		
論文審査委員	主査	教授	並木幹夫
	副査	教授	井上正樹
		教授	吉本谷博

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

前立腺癌患者の初期ホルモン療法として抗アンドロゲン療法が選択されている。テストステロンは95%以上が精巣で生成され、この除去を目的に去勢術が施行されてきたが、前立腺等の末梢ステロイド標的細胞内における、副腎性ステロイドの活性アンドロゲンへの変換が近年注目されている。

本研究の目的は、前立腺癌細胞内におけるステロイドホルモン代謝の解明であり、アンドロゲン非依存性ヒト前立腺癌細胞株 PC-3, DU145 とアンドロゲン依存性株 LNCaP を用いて、副腎性ステロイド代謝について検討した。さらに、アンドロゲンを不活性化、水溶化するグルクロン酸抱合および硫酸抱合活性について検討した。結果は以下の如く要約される。

- 1) 副腎性ステロイド代謝については、PC-3, DU145 ではデヒドロエピアンドロステロン (dehydroepiandrosterone, DHEA) プールに移行する傾向が強く、LNCaP では DHEA プールから動員され、アンドロステンジオン、テストステロン、ジヒドロテストステロンへの経路に変移していた。
- 2) アンドロゲン代謝に関与しているグルクロン酸抱合活性は LNCaP のみにその活性を認め、PC-3, DU145 には活性を認めなかった。
- 3) 硫酸抱合は今回使用した細胞株にその活性を認めなかった。
- 4) グルクロン酸抱合を触媒するグルクロン酸転移酵素 (uridine diphosphoglucuronosyltransferase, UGT) の前立腺組織特異的なアイソザイム UGT2B は LNCaP のみに発現が認められた。
- 5) UGT 活性を酵素反応速度論的に検討したところ、LNCaP においてジヒドロテストステロンはテストステロンと比較して、 $K_m$  および  $k_{cat}$  が高値であった。
- 6) ステロイド除去条件下 LNCaP における UGT 活性の上昇が UGT2B 特異的半定量的逆転写-PCR により示された。

以上の結果から、前立腺癌組織内におけるステロイド代謝は細胞内アンドロゲン環境の維持、修飾に関与している可能性が示された。

本研究は臨床の場で難渋するアンドロゲン抵抗性あるいは再燃前立腺癌における副腎性ステロイド代謝について新知見を与え、今後の前立腺癌治療に有力な手がかりを与える、価値ある労作であると評価された。