

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

著者	大筆 光夫
著者別表示	Ofude Mitsuo
雑誌名	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第3984号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2014-03-22
URL	http://hdl.handle.net/2297/40256



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による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、ウェ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。