

CRPCの基礎的原因

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 溝上, 敦, 並木, 幹夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40243

1. CRPCの基礎的原因

溝上 敦 並木 幹夫

金沢大学大学院医学系研究科（泌尿器科）*

要旨：去勢抵抗性前立腺癌への移行には様々な機序が関与していると考えられている。アンドロゲン受容体（AR）を介さない経路，ARを介してもアンドロゲンを介さない経路，AR mutation，癌細胞のアンドロゲン高感受性への変化，前立腺癌組織内での副腎性アンドロゲンからのDHT生合成などに大きく分けられる。多くの場合，アンドロゲンとアンドロゲン受容体が関与していると考えられる。

key words 去勢抵抗性前立腺癌，アンドロゲン，アンドロゲン受容体

はじめに

前立腺癌は，リンパ節や骨に転移があっても去勢術によりほとんどの症例で症状やPSA値の改善が認められる。多くの前立腺癌ではアンドロゲン受容体（以下，AR）が発現して，アンドロゲンが増殖因子として癌の進行に多大な影響を与えているためである。また，再燃時（以下，CRPC）にも，ARが何らかの働きをして再燃が引き起こされていると考えられる。このCRPCの原因について，ARを中心に述べたい。

1. ARを介さない経路

1) AR発現の消失

ARプロモータ領域のDNAのメチレーションのほか，発現に重要な転写因子が何らかの原因でプロモータに作用しなかったり，5'-UTRに結合する翻訳因子がうまく働かなければ，ARの発現は消失か減弱する。ARをほとんど発現していないアンドロゲン非依存性細胞が治療前にはごくわ

ずかでも，去勢中にこの細胞が徐々に増加していく可能性がある（図1）。

2) ARのシグナルを介さない経路

ARは存在しているが，ARの機能に関係なく，BCL-2などのoncogeneなどが活性化すると，前立腺癌細胞が増殖をするようになる。また，プロスタグランジン系経路が活性化すると，アンドロゲンの有無とは関係なく前立腺癌の増殖が亢進する可能性がある。

2. ARを介する経路

1) AR mutation

ARは本来DHTがligand-binding domain（以下，LBD）に特異的に結合して初めて活性化される。しかし，ARのLBDのT877Aの変異が生じると，フルタミドがアンドロゲンとして作用し，前立腺癌の増殖を促進する。ARのW741Lの変異では，ピカルタミドでも同様なことが生じる。H874Y，V715Mの変異では，アンドロゲンだけでなく，様々なホルモンでARが活性化される。またExon 3のDNA結合領域直後でalternative splicingが生じ，Intron 3の中にある短いアミノ酸配列がつながり，それ以降のligand結合領域が消失したARも確認されているが，このtruncated ARはアンドロゲンの有無にかかわらず，ARの機能が常に亢進した状態で，前立腺癌の増殖を促進する。

Mechanisms of transition into castration-resistant prostate cancer

Atsushi Mizokami and Mikio Namiki

Department of Integrative Cancer Therapy and Urology,
Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences

key words : CRPC, androgen, Androgen receptor

* 金沢市宝町13-1 (076-265-2393) 〒920-8640

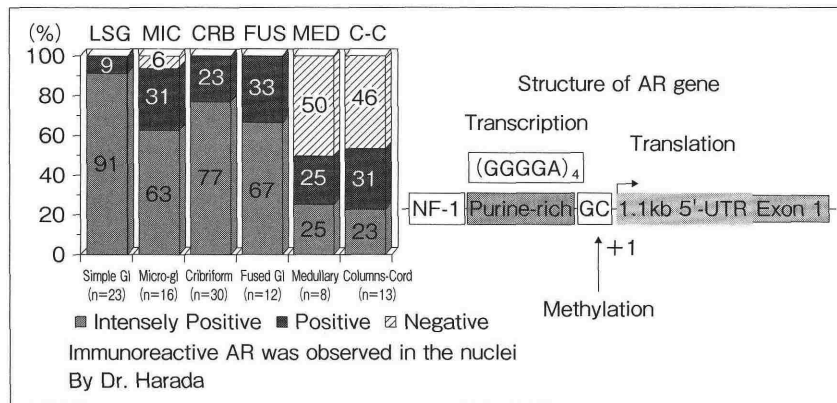


図1 AR expression in prostate cancer

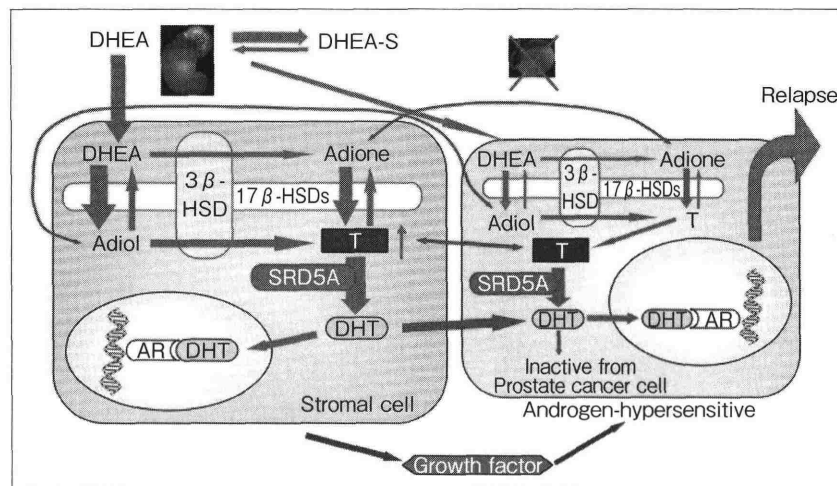


図2 Intracrine and paracrine androgen synthesis in prostate cancer

2) アンドロゲン高感受性

a) AR amplification および AR 蛋白質の発現の亢進

AR gene amplification や、AR 蛋白質の発現亢進により、前立腺癌が去勢レベルまで低下したアンドロゲンでも反応するアンドロゲン高感受性な状態となると考えられる。最近、AR の E255K 変異により AR 安定性が亢進し、結果として AR 蛋白質が増加することが報告された。

b) AR coactivator の変化

何らかの機序により p300, TIF2, SRC1, ARA55 などの coactivator が活性化、あるいは発現量が増えると、低アンドロゲンでも AR の活性が亢進する。

c) cytokine による AR の活性化

周囲の環境から分泌される cytokine によってアンドロゲン感受性が亢進し、低アンドロゲンでも増殖が促進される可能性がある。TNF α 処理後の LNCaP では coactivator の TIF2 と ARA55

の発現の亢進が認められた。cytokine によって coactivator が誘導され、前立腺癌はアンドロゲン高感受性へと変化しうる。

d) 副腎性アンドロゲン, intracrine アンドロゲン合成

アンドロゲン除去療法を行うと、血清中テストステロンの濃度は治療前の 1/10 以下になるが、neoadjuvant ホルモン療法後に前立腺全摘術を行った患者の摘出前立腺内 DHT 濃度は治療前の 20 ~ 40% も残存している。これは前立腺癌組織で副腎性アンドロゲンから DHT が合成されていることを意味する。前立腺癌由来の間質細胞は前立腺癌細胞とともに協調して副腎性アンドロゲンから DHT を合成しうる。この組織内で合成された DHT がアンドロゲン高感受性となった前立腺癌の増殖を促進させる (図 2)。

3) アンドロゲンを介さない AR の活性化

IGF-I や KGF, IL-6 などの growth factor や cytokine は、アンドロゲンとは無関係に AR を

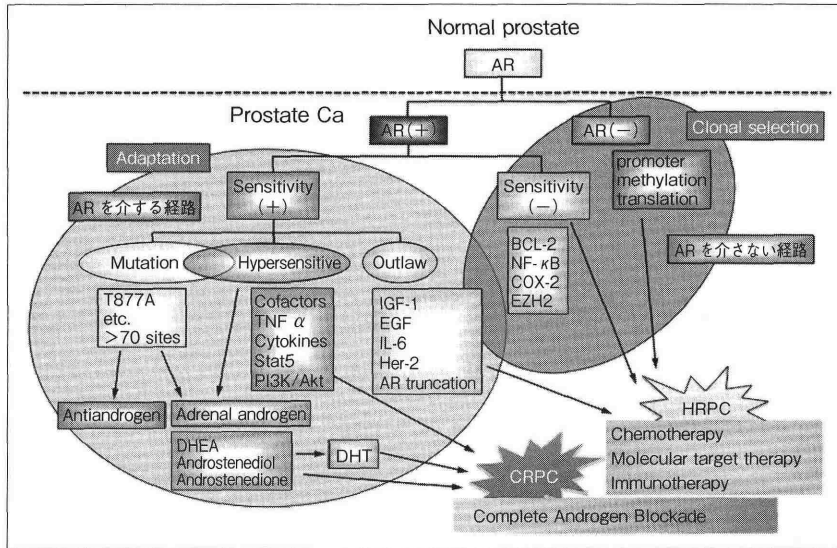


図3 前立腺癌再燃の機序と対策

活性化し、増殖を促進することがある。また Oncogene である Her-2/neu はアンドロゲン非存在下で AR のターゲット遺伝子を活性化し、アンドロゲンと相加的な作用を示す。

おわりに

前立腺癌では、AR が様々な機序により活性化されて癌の増殖に関与する。AR の活性化の機序を明らかにし、それを克服することができれば、真にアンドロゲン非依存性増殖を示すまでの期間を延長することができるはずである (図3)。