前立腺癌の再燃に対する副腎性アンドロゲンDHEAと前立腺間質細胞の役割

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-03
	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/2297/40241

泌尿器外科 2010年
23(8), 1019～1021

2. 前立腺癌の再燃に対する副腎性アンドロゲンDHEAと前立腺間質細胞の役割

溝上 敦 高 栄哲 泉 浩二 成本 一隆 並木 幹夫
金沢大学大学院医学系研究科集学的治療学（泌尿器科）*

要旨：前立腺癌の再燃時には，副腎性アンドロゲンDHEAから代謝されたDHTがandrogen-hypersensitiveとなった前立腺癌に作用し，増殖を促進させていると考えられる。われわれは，DHEAが前立腺由来間質細胞と癌細胞により効率的にDHTに変換され，アンドロゲン受容体を活性化し，前立腺癌の増殖に関与する可能性を示した。さらにdutasterideがDHTへの変換を阻害しうることも示した。

key words 再燃前立腺癌，DHEA，間質細胞

CAB療法中の前立腺癌の再燃には様々な機序が複雑に絡み合っていると考えられるが，副腎性アンドロゲンの関与もその一つである。前立腺癌のホルモン療法においてLH-RH agonist単独投与により，血清中のtestosterone（T）の濃度は治療前の5～10%となることから，副腎性アンドロゲンが5～10%の残存アンドロゲンの起源といえる。最近，副腎でのDHEAの合成に関与するC（17，20）-lyaseの阻害剤abiraterone が開発されつつあるが，これを用いたPhase I studyにおいて，50%以上の再燃前立腺癌の症例で，PSA低下が確認されている。すなわち，これは再燃癌でも5～10%の副腎性アンドロゲンが増殖に関与していることを示唆している。再燃時には，前立腺癌細胞は何らかの原因により低濃度のアンドロゲンに適応し，androgen-hypersensitiveになると考えられる。その機序にはAR発現亢進，AR共役因子などの関与がある。また前立腺でのアンドロゲンの生合成も重要と考えられる。ホルモン療法後には血清中Tの濃度が低下するにもかかわらず，前立腺癌組織中ではDHTは20～40%も残存している。また，Tの前駆体であるAndrostenediol（Adiol）はホルモン療法後でも前立腺癌組織内濃度は変化していない。この組織中のアンドロゲンがandrogen-hypersensitiveとなった前立腺癌細胞を刺激する可能性がある。前立腺癌組織中でホルモン療法後にもこれらのアンドロゲンが血清中の濃度以上に残存している理由は，ホルモン療法後も前立腺癌組織内でintracrine的にDHEAからにAdiol，Androstenedione（Adione），T，DHTの合成が亢進しているためと考えられる。ところが，アンドロゲン感受性前立腺癌細胞LNCaPに高濃度のDHEAを添加してもARはほとんど活性化されず，増殖はほとんど促進されない。そこで，われわれは間質細胞に注目し，DHEAと間質細胞の役割を研究した。

LNCaPにPSAプロモータで制御されるルシフェラーゼレポーターを導入後，正常前立腺由来間質細胞PrSCと共培養し，DHEAを添加すると，PrSCはDHEAによるルシフェラーゼ誘導能を

Role of Adrenal androgen, DHEA, and stromal cells on recurrence of prostate cancer

Atsushi Mizokami, Eitetsu Koh, Kouji Izumi, Kazutaka Narimoto and Mikio Namiki
Department of Integrative Cancer Therapy and Urology, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences

key words：Recurrence of prostate cancer, DHEA, stromal cell

* 金沢市宝町13-1（076-265-2393）〒920-8640

Presented by Medical*Online

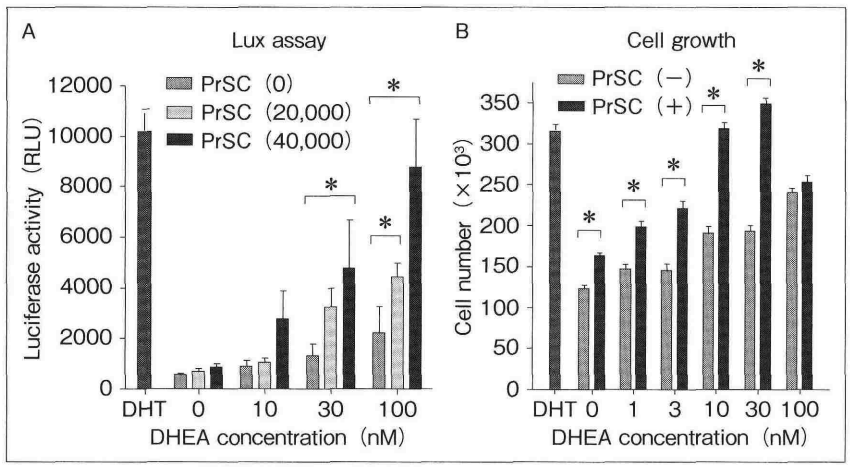

図1　正常前立腺由来間質細胞によるDHEA作用の増強効果

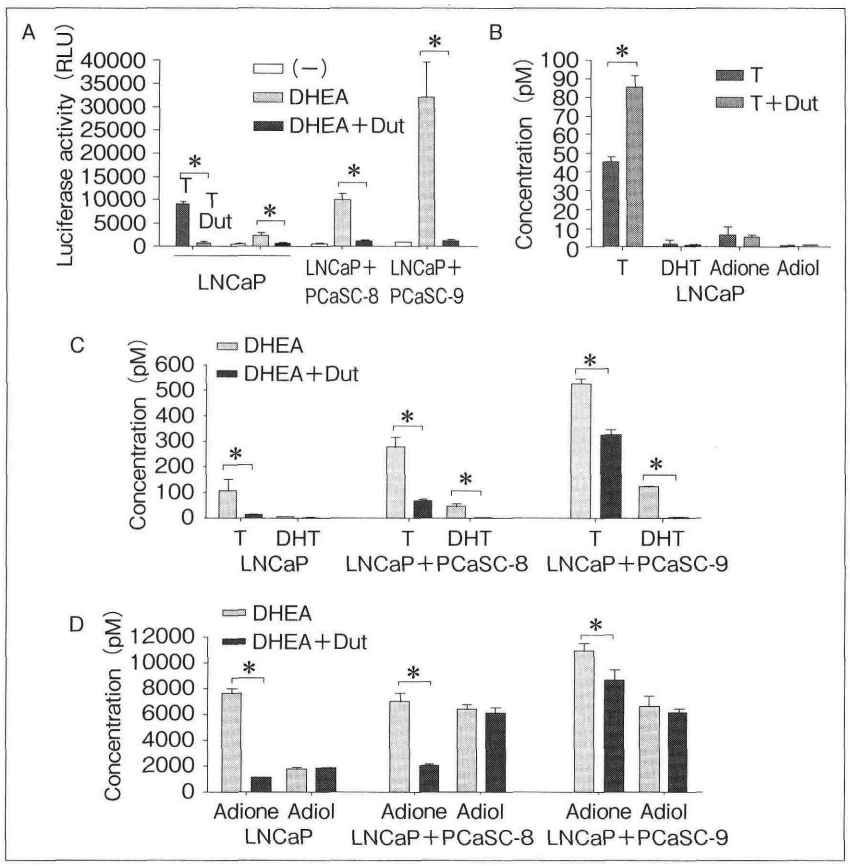

図2　前立腺癌由来間質細胞での様々なアンドロゲン合成とdutasterideによるDHEAからDHTへの変換阻害

さらに亢進させた。また，DHEAによるLNCaPの増殖促進作用は軽度であったが，PrSCとの共培養により，DHEAの増殖促進作用を増強させた（**図1**）。PrSCがDHEAによるルシフェラーゼ誘導能を亢進させる機序を明らかにするために，AR siRNAをLNCaPとPrSCにそれぞれ導入し，ARをノックダウンさせたところ，LNCaPのARのみが関与し，PrSCのARは関与していないことが判明した。

われわれは数名の進行性前立腺癌患者の前立腺針生検で得られた前立腺癌組織からの間質細胞（PCaSC）の初代培養を行い，同様の実験を行った。PCaSCの多くはPrSCよりもDHEAによるARの活性化能を増強させた。また，PCaSCとの共培養下では生理的濃度のDHEAでもLNCaPの増殖が促進された。間質細胞によりDHEAが

Presented by Medical*Online

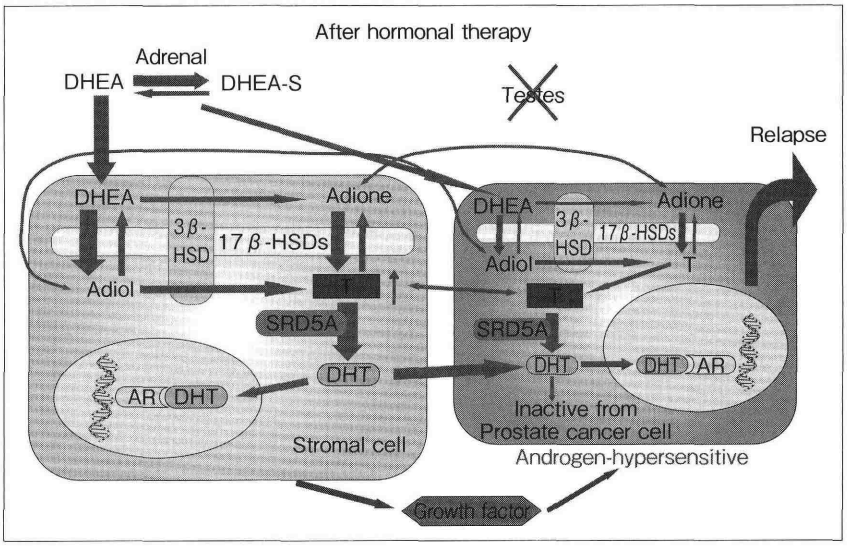

図 3　副腎性アンドロゲンと間質細胞の役割

どのように変化するのかを確認するため，DHEA 添加後の培養液中の T，DHT およびその前駆体 Adiol, Adione の濃度を LC-MS/MS で測定した。LNCaP と PrSC あるいは PCaSC との共培養で，DHEA による AR 活性化の程度に平行して培養液中の T，DHT の濃度が間質細胞により上昇していた。また，Adiol，Adione の濃度も間質細胞により上昇した。このことから DHEA は間質細胞により活性型の DHT に効率的に変換され，AR を活性化することが示唆された。この間質細胞による DHEA の AR 活性化作用増強効果は，5 α -reductase 阻害剤 dutasteride 処理により DHT への変換が阻害されて抑制された（**図 2**）。

以上の結果より，前立腺癌組織の間質細胞と前立腺癌上皮細胞は協調的に副腎性アンドロゲン DHEA を DHT に変換することによって前立腺癌の再燃を誘導する可能性が示唆された（**図 3**）。将来的には副腎性アンドロゲン DHEA の経路を遮断する治療戦略が再燃前立腺癌に対して有効となるであろう。

文　献

1) Mizokami A, Koh E, Izumi K, et al: Prostate cancer stromal cells and LNCaP cells coordinately activate the androgen receptor through synthesis of T and DHT from DHEA. Endocrine-related cancer **16**: 1139-1155, 2009

Presented by Medical*Online