

氏名	わこう こういち 若生 康一
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第227号
学位授与の日付	平成20年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Expression of androgen receptor through androgen-converting enzymes is associated with biological aggressiveness in prostate cancer (アンドロゲン受容体及びアンドロゲン変換酵素の発現は前立腺癌の生物学的悪性度と関連がある)
論文審査委員	主査 教授 味岡 洋一 副査 教授 高橋 公太 副査 教授 内藤 眞

#### 博士論文の要旨

##### 【背景・目的】

前立腺癌の有効な治療の一つとしてアンドロゲンを抑制するホルモン療法があるが、長期間投与していると一部にホルモン抵抗性の癌が発生する。申請者は悪性度の高い前立腺癌や進行前立腺癌が増殖に有利なアンドロゲン環境を自ら形成していると考え、アンドロゲン受容体 (AR), 5 $\alpha$ 還元酵素タイプ 1 (SRD5A1), 5 $\alpha$ 還元酵素タイプ 2 (SRD5A2) および aldo-keto reductase family 1 member C3 (AKR1C3) の発現の強さと悪性度の指標であるグリソンスコアとの関連を検討した。

##### 【対象と方法】

AR に対するモノクローナル抗体の特異性を調べるために代表的な前立腺癌細胞株である LNCaP, PC-3 および DU145 からタンパク質を抽出し Immunoblotting 法により解析した。さらに LNCaP の cell block を作成し同じ AR に対するモノクローナル抗体にて染色パターンを検討した。

また材料として前立腺癌に対し根治的前立腺摘出術を実施した患者 54 名より限局癌 (Stage II and III) の組織標本をえて、そのうち 20 名の組織標本中の前立腺正常組織部位を対照群として使用した。また、転移を有する前立腺癌患者や再発前立腺癌患者より進行癌 (Stage IV and recurrent case) の組織標本も 6 例追加した。これらの前立腺癌組織標本を免疫組織染色することにより AR, SRD5A1, SRD5A2 および AKR1C3 の発現の強さを評価した。前立腺癌の悪性度の指標であるグリソンスコアは一人の病理医により診断され、十分な癌領域、最も高いグリソンスコアを有する標本を

評価の対象とした。染色結果は染色の強さ (0-3 の 4 段階) と癌領域における染色された割合 (%) の組み合わせで評価し 0-300 点にスコア化された。統計学的有意差の検討は Student t-test によりなされ、相関関係の評価は Pearson' s correlation coefficient により行われた。

#### 【成績】

AR を有する LNCaP では 110kDa 相当部にバンドを認めたが、AR を有しない PC-3 および DU145 ではバンドを認めなかった。また、LNCaP の免疫組織染色による検討では核染パターンを認めた。

前立腺癌組織標本に対する免疫組織染色では、AR は核染パターンのみを示した。SRD5A1, SRD5A2 および AKR1C3 では主に細胞質に染まったが、グリソングレイドの高い癌では核染パターンも示した。進行癌 (Stage IV and recurrent case) (n=6) では限局癌 (Stage II and III) (n=54) に比較し、AR, SRD5A1, SRD5A2 および AKR1C3 のすべての発現が増強していた。限局癌 (Stage II and III) に限ると、グリソンスコア 7 の前立腺癌 (n=19) ではグリソンスコア 6 以下の前立腺癌 (n=20) に比較し、AR および SRD5A1 の発現が増強していた。また、プライマリーグリソンプターン 4 以上 (n=21) ではプライマリーグリソンプターン 3 以下 (n=33) に比較し AR, SRD5A1 および AKR1C3 の発現が増強していた。グリソンスコア 9 の前立腺癌に限ると、進行癌の生検標本 (n=3) における AR および SRD5A1 の発現は限局癌 (n=7) より増強していた。AR の染色スコアは SRD5A1 および AKR1C3 の染色スコアと正の相関関係を示したが、SRD5A2 の染色スコアとは相関関係はなかった。

#### 【考察】

以上の成績より AR ならびにアンドロゲン変換酵素である SRD5A1, SRD5A2 および AKR1C3 の発現は進行癌において増強していることが示された。同様にグリソングレイドの高い癌ほどこれらの発現が増強していることが明らかにされた。また、正常前立腺組織においては SRD5A2 が SRD5A1 に比べ優位に存在しているが、グリソングレイドの高い癌や進行癌では SRD5A1 の発現が優位に増強していることが示された。また副腎由来アンドロゲンの変換酵素である AKR1C3 の発現が悪性度の高い前立腺癌で増加していることも証明された。

#### 【結論】

今回の研究はアンドロゲン-AR 経路における発現の強さと前立腺癌の悪性度の指標であるグリソンスコアとの関連を初めて明らかにした。この結果より AR を直接阻害する薬剤や SRD5A1 および AKR1C3 などのアンドロゲン変換酵素を阻害する薬剤が悪性度の高い前立腺癌に有効であると考えられた。

(論文審査の要旨)

前立腺癌の治療の一つとしてホルモン療法があり、限局癌から進行癌に至るまで幅広く適応があり有効とされている。しかし、長期間の継続によりホルモン不応癌が形成されるという問題点がある。本研究ではホルモン不応癌の形成機序として、悪性度の高い癌や進行前立腺癌では増殖に有利なアンドロゲン環境を自ら形成しているとの仮定を立て、アンドロゲン受容体 (AR) 及びアンドロゲン変換酵素である 5 $\alpha$ 還元酵素タイプ 1 (SRD5A1), 5 $\alpha$ 還元酵素タイプ 2 (SRD5A2), aldo-keto-reductase family 1 member C3 (AKR1C3) の発現強度と、悪性度の指標であるグリソンスコアとの関連を検討した。

前立腺癌患者より得た限局癌 54 例、進行癌 6 例の組織標本を用い、免疫組織染色を行い AR, SRD5A1, SRD5A2, AKR1C3 の発現の強さをスコア化し評価した。その結果 AR, SRD5A1, SRD5A2, AKR1C3 の発現は進行癌において増強していること、及び AR, SRD5A1, AKR1C3 はグリソングスコアの高い癌において増強していることが示された。

以上より、ホルモン療法不応前立腺癌では、アンドロゲン受容体やその還元酵素の発現が増強していることが確認されたことと、AR を直接阻害する薬剤やアンドロゲン変換酵素を阻害する薬剤が悪性度の高い前立腺癌の治療に有用な可能性を示した点に、学位論文としての価値を認める。