

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月15日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究 C

研究期間：2009～2011

課題番号：21592035

研究課題名（和文） 前立腺癌に対する細胞内アンドロゲン抑制療法の開発

研究課題名（英文） Development of intracrine androgen deprivation therapy for prostate cancer

研究代表者

西山 勉 (NISHIYAMA TSUTOMU)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：70208239

研究成果の概要（和文）：悪性度の高い前立腺癌は、アンドロゲン抑制療法による血液中テストステロン値の変化を受けにくく、アンドロゲン抑制療法後には副腎由来のアンドロゲンをを用いてアンドロゲン環境を維持している。また、アンドロゲン抑制療法下では、下垂体-副腎内分泌軸、さらにデヒドロエピアンドロステロン-ジヒドロテストステロン代謝軸が前立腺細胞内アンドロゲン合成調節の中心的役割を果たしていることが分かった。

研究成果の概要（英文）：The androgen milieu in men with high Gleason score prostate cancer is probably less affected by conventional androgen deprivation therapy than that in men with low score cancer, which was suggested to be associated with adrenal androgen levels. In patients treated with androgen deprivation therapy the pituitary-adrenal axis mediated by adrenocorticotrophic hormone, in addition dehydroepiandrosterone-dihydrotestosterone axis has a central role in the regulation of androgen synthesis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	100,000	30,000	130,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：泌尿器科学

キーワード：前立腺癌、アンドロゲン抑制療法、アンドロゲン代謝、細胞内分泌学

1. 研究開始当初の背景

アンドロゲンとアンドロゲン受容体 (AR) は前立腺癌の増悪に強く関与している。1941年に Huggins と Hodges が前立腺癌に対する両側精巣摘除またはエストロゲンによる治療の有効性を報告して以来、アンドロゲン抑制療法 (ADT) は、約 70 年間、進行前立腺癌に対する主要な治療オプションとして用いられてきた。しかし、ADT を行った進行前立腺癌の大部分が再燃し、不治の去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) となる。

我々の今までの結果から、「悪性度の高い前立腺癌は前立腺組織内ジヒドロテストステロン (DHT) レベルの低い環境下で発生増殖し、去勢環境下でも副腎由来のアンドロゲン前駆物質から自律的にテストステロン、DHT などの活性型アンドロゲンを産生できる。悪性度の低い前立腺癌は DHT 依存度が高く、前立腺組織内 DHT レベルの高い環境下で発生増殖し、去勢環境下では増殖できない」、という仮説を提案している。

2. 研究の目的

本研究は現在までの我々の研究から示された、「悪性度の高い前立腺癌は去勢環境下でも副腎由来のアンドロゲン前駆物質から、テストステロン、ジヒドロテストステロンを自律的に産生し、増殖する」という仮説を検証し、さらに、前立腺癌細胞内アンドロゲン代謝酵素の発現を検討し、それらの酵素の発現阻害や活性阻害をすることにより、新たな細胞内 ADT を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

前立腺癌組織、前立腺癌培養細胞株、患者血清を用いて行った。

- (1) 患者血清を用い、ADT 前後の各種ア

ンドロゲン、前立腺特異抗原 (PSA) の変化を検討した、

- (2) 前立腺癌の継代培養細胞を用い、培養液中のアンドロゲン環境を変化させて培養を行い、アンドロゲン受容体、前立腺細胞内アンドロゲン代謝に関連する酵素の mRNA 発現量の変化を検討した。さらに、同様の培養条件での細胞内、培養液中のテストステロンとジヒドロテストステロン濃度を測定し、前立腺癌細胞内テストステロンとジヒドロテストステロン濃度変化とアンドロゲン代謝酵素 mRNA 発現の変化を検討し、アンドロゲン環境変化に伴う、前立腺癌細胞内のアンドロゲン細胞内分泌動態を検討した。
- (3) 免疫染色法を用い、ADT と前立腺癌組織中の各酵素の発現を検討した。

4. 研究成果

- (1) 前立腺内で産生されたアンドロゲンは、前立腺癌の増殖機序に重要な役割を演ずる。従来行ってきた ADT は前立腺内 DHT レベルを悪性度の高い前立腺癌の増殖を抑制するのに十分な程度には低下させることが出来ない。悪性度の高い前立腺癌は、ADT による血液中テストステロン値の変化を受けにくく、ADT 後には副腎由来のアンドロゲンをを用いてアンドロゲン環境を維持している。また、ADT 下では、下垂体-副腎内分泌軸がアンドロゲン合成調節の中心的役割を果たしていることが分かった。
- (2) 去勢環境では、下垂体-副腎内分泌軸によるアンドロゲン合成調節を用いて前立腺癌細胞内アンドロゲ

ン環境を維持しており、下垂体-副腎内分泌軸がアンドロゲン合成調節の中心的役割を果たしていることを示した。本年度の研究で、前立腺癌組織、前立腺癌培養細胞株、患者血清を用い、前立腺細胞内のアンドロゲン代謝に関連する酵素 HSD17B6 ならびに 3α アンドロスタンジオールから活性型アンドロゲンである DHT に至る経路を同定した。我々の研究から副腎由来のアンドロゲン前駆物質であるデヒドロエピアンドロステロン (DHEA) から DHT に至る経路でアンドロゲン受容体に結合する前の制御が行われていることが推測され、前立腺癌組織内アンドロゲン代謝が、単にテストステロンから DHT に至る代謝だけでなく、DHEA-DHT 代謝軸というダイナミックな経路が存在することを推測させた。

- (3) 我々の研究から、去勢後のアンドロゲン代謝に DHEA の重要性がはっきりし、現在開発が進んでいる CYP17A1 阻害剤の中の 17,20 lyase 阻害に特化した薬剤の有効性が示唆された。また、腫瘍内微小環境でアンドロゲン軸を抑制するより効果的な方法が必要なことが示唆され、DHEA - DHT 代謝軸を阻害し、DHEA から DHT に至る経路でアンドロゲン受容体に結合する前に代謝阻害をする治療法の開発の有効性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

1. Nishiyama T. Androgen deprivation therapy in combination with radiotherapy for high-risk clinically localized prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012 Apr;129(3-5):179-90. 査読有
2. Komatsu S, Hara N, Ishizaki F, Nishiyama T, Takizawa I, Isahaya E, Kawasaki T, Takahashi K., Altered association of interleukin-6 with sex steroids in lipid metabolism disorder in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *Prostate.* 2011 Dec 27. doi: 10.1002/pros.22471. [Epub ahead of print] 査読有
3. Hara N, Takizawa I, Isahaya E, Nishiyama T, Hoshii T, Ishizaki F, Takahashi K. Insulin-like growth factor-1 is associated with regulation of the luteinizing hormone production in men receiving androgen deprivation therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues for localized prostate cancer. *Urol Oncol.* 2011 Mar 30. [Epub ahead of print] 査読有
4. 西山勉、II 臨床 6) 内分泌療法 c. 内分泌療法の新展開 d) アンドロゲン合成阻害剤と新規アンドロゲン受容体拮抗剤 日本臨牀69巻増刊号 5 前立腺癌 (第2版)、日本臨牀、東京、pp511-515、分担執筆、2011. 査読無
5. 西山勉、前立腺癌ホルモン環境概念のパラダイムシフト 新潟医学会雑誌 2011 (11);125:581-601. 査読無
6. Nishiyama T, Prostate cancer and androgens: new strategies of androgen deprivation therapy. *Curr Top Steroid Res.*7: 35-45, 2010. 査読有
7. Isahaya E, Hara N, Nishiyama T, Hoshii T, Takizawa I, Takahashi K. Bone metabolic disorder in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy (ADT): impact of ADT on the growth hormone/insulin-like growth factor-1/parathyroid hormone axis. *Prostate.* 70(2):155-61, 2010. 査読有
8. Hara N, Nishiyama T, Takizawa I, Saito T, Kitamura Y, Takahashi K. Decline of the red blood cell count in patients receiving androgen deprivation therapy for localized prostate cancer: impact of ADT on insulin-like growth factor-1 and erythropoiesis. *Urology.* 75(6):1441-5,

2010. 査読有
9. Takizawa I, Nishiyama T, Hara N, Isahaya E, Hoshii T, Takahashi K. Serum prostate-specific antigen levels reflect the androgen milieu in patients with localized prostate cancer receiving androgen deprivation therapy: Tumor malignant potential and androgen milieu. *Prostate*. 70(13):1395-401, 2010. 査読有
 10. Takizawa I, Nishiyama T, Hara N, Hoshii T, Ishizaki F, Miyashiro Y, Takahashi K. Trilostane, an inhibitor of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, has an agonistic activity on androgen receptor in human prostate cancer cells. *Cancer Lett*. 297(2):226-30, 2010. 査読有
 11. Takizawa I, Hara N, Nishiyama T, Isahaya E, Hoshii T, Takahashi K. Adrenocorticotrophic hormone is involved in regulation of androgen synthesis in men receiving androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *J Urol*. 184(5):1971-6, 2010. 査読有
 12. 西山勉、前立腺癌とアンドロゲン-アンドロゲン抑制療法の新たな挑戦 *Urology Today* 16(2): 50-54, 2009. 査読無

[学会発表] (計6件)

1. 西山勉、スポンサードセミナー「前立腺組織内環境からみた前立腺癌アンドロゲン抑制療法」、第63回日本泌尿器科学会西日本総会、久留米、2011年11月12日
2. Nishiyama T, Ishizaki F, Hara N, Kawasaki T, Miyashiro Y, Takizawa I, Hoshii T, Naito M, Takahashi K, 5 α -androstane-3 α 17 β -diol will be a potential precursor of the most active androgen 5 α -dihydrotestosterone in prostate cancer. AUA annual meeting, Washington DC, USA, May 15, 2011.
3. 西山勉、「アンドロゲン合成阻害剤と新規アンドロゲン受容体拮抗剤」、第17回東京前立腺がんフォーラム、東

京、2010年10月9日

4. 西山勉、教育講演 「ホルモン抵抗性前立腺癌概念のparadigm shift」、第75回日本泌尿器科学会東部総会 宇都宮、2010年9月17日
5. Nishiyama T, Takizawa I, Hoshii T, Kasahara T, Hara N, Takahashi K, Trilostane, an inhibitor of 3 β -HSD, has an agonistic activity for androgen receptors in the prostate cancer cells. AUA annual meeting, San Francisco, USA, May 30, 2010.
6. Nishiyama T, Hara N, Yamana K, Suzuki K, Hoshii T, Takizawa I, Takahashi K., The expression features of androgen-metabolic genes involving intracrine production of androgens in the prostate cancer cells. AUA annual meeting, Chicago, USA, April 26, 2009.

[図書] (計1件)

1. Nishiyama T, Paradigm shift in the concept of hormonal milieu of prostate cancer. In *Prostate Cancer - From Bench to Bedside*. (Spiess PE ed.) InTech. Croatia 2011(11), 389-410 (516).

6. 研究組織

(1)研究代表者

西山 勉 (NISHIYAMA TSUTOMU)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：70208239

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし