

論 文 要 旨

Elucidation of the mechanism of suppressed steroidogenesis during androgen
deprivation therapy of prostate cancer patients using a mouse model

(マウスモデルを用いた、前立腺がん患者に対するアンドロゲン除去療法中
のステロイド合成抑制メカニズムの解明)

関西医科大学腎泌尿器外科学講座
(指導：松 田 公 志 教授)

谷 口 久 哲

【研究目的】

アンドロゲン除去療法は、テストステロン感受性である前立腺癌の進行を抑制することを目的とした標準的治療法である。我々はアンドロゲン除去療法の臨床研究において、Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) アンタゴニストから GnRH アゴニストへの切り替え療法を行い、その有用性と安全性について評価を行ってきた。切り替え直後の前立腺癌患者の生化学検査において、血清 Luteinizing hormone (LH) 値は一過性上昇を認めたにも関わらず、血清テストステロン値の上昇は認められなかったことから、このメカニズムを明らかにすることを目的に、マウスモデルを用いた研究を行った。

【方法】

8週令雄性マウスに低用量 (0.05 μ g degarelix /mouse; LDG) および高容量 (0.1 μ g degarelix /mouse; HDG) の GnRH アンタゴニスト徐放性剤 (degarelix) を皮下投与した。28日後に GnRH アゴニスト (lueuprolide acetate) または Recombinant human chorionic gonadotropin (hCG) を皮下投与し、投与 1.5 時間後における血清 LH 値、テストステロン値を酵素免疫測定法 (ELISA) にて測定した。GnRH アンタゴニスト投与群の精巣における Leydig 細胞の形態変化および LH 受容体 (LHR) の局在と発現量について、免疫組織学的または定量 RT-PCR 法を用いて検討を行った。無処置、LDG、HDG 群における精巣でのテストステロン合成酵素の発現量変化を定量 RT-PCR 法で解析した。

【結果】

無処置群および LDG 群では lueuprolide acetate 投与に伴う血清 LH 値、テストステロン値の上昇が認められた。一方、HDG 群では血清 LH 値の上昇は生じるが、テストステロン値の上昇は無処置群および LDG 群に比べて有意に抑制されており、臨床研究における前立腺癌患者の状況を再現していた。HDG 群は無処置群と比べて体重全体に占める精巣重量が低下していたが、Leydig 細胞のサイズは無処置、LDG、HDG 群間で差を認めなかった。LHR の発現量は LDG、HDG 群ともに無処置群よりも有意に発現が増加していた。テストステロン合成酵素の発現では、LDG 群では steroidogenic acute regulatory protein (StAR), cytochrome P450 side-chain cleavage enzyme (P450scc), 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (17 β HSD) は無処置群と比べて増加していたのに対し、HDG 群での増加は認められなかった。

【考察】

前立腺癌患者に対するアンドロゲン除去療法は、従来の GnRH アゴニストに加えて GnRH アンタゴニスト製剤が登場し、治療選択の幅が広がった。GnRH アゴニスト製剤投与後の一過性テストステロン上昇に伴う有害事象を回避するための、GnRH アンタゴニストから GnRH アゴニスト切り替え療法は、本研究においても安全性と有効性が示された。雄性マウスを用いた本研究の HDG 群に

において、**GnRH** アゴニスト切り替え後の血清 **LH** 値は一過性に上昇したものの、血清テストステロン値は上昇を示さなかったことから、**HDG** 群が臨床所見を再現していると考えられた。**Leydig** 細胞面積は群間における変化を示さず、**HDG** 群の **LHR** は、無処置群同様に細胞膜上に局在する一方、発現量は増加していた。さらに、テストステロン合成酵素発現量の解析から、**HDG** 群における **StAR**、**P450scc**、**17βHSD** の発現抑制が認められた。これらの結果から、**LHR** よりも下流に位置するこれらテストステロン合成酵素が、**LH** の一過性上昇後のテストステロンの上昇抑制に影響を及ぼしていることが考えられた。**StAR** はテストステロン合成系において重要かつ初期に作用する酵素であり、今後 **LH** による **cAMP** の発現や、**cAMP** による **StAR** 発現のシグナル伝達についての解析を含めた詳細な機序の解明が望まれる。