

氏 名	よし だ とおる 吉 田 徹
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3002 号
学位授与の日付	平 成 18 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Antiandrogen bicalutamide promotes tumor growth in a novel androgen-dependent prostate cancer xenograft model derived from a bicalutamide-treated patient (抗アンドロゲン剤ビカルタミドはビカルタミド治療を受けた患者由来の新規アンドロゲン依存性前立腺癌 xenograft モデルにおいて腫瘍増殖を促進する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 平 岡 眞 寛 教 授 藤 井 信 吾 教 授 武 藤 誠

論 文 内 容 の 要 旨

除睾術や抗アンドロゲン剤投与などのアンドロゲン除去療法は有効な前立腺癌治療法の一つであるが、ほとんどの前立腺癌はアンドロゲン除去療法に反応し縮小した後に再燃する。また抗アンドロゲン剤治療の臨床上的問題点として「抗アンドロゲン剤除去症候群 (Antiandrogen Withdrawal Syndrome: AWS)」があり、30%前後の患者において抗アンドロゲン剤の投与中止により前立腺癌の臨床所見が改善することから、治療的に投与されていた抗アンドロゲン剤が前立腺癌の病状を悪化させる可能性が示唆されている。前立腺癌のアンドロゲン依存性に関する研究に有用な *in vivo* モデルがほとんどないため AWS の詳細な機序は不明である。

KUCaP は抗アンドロゲン剤ビカルタミド治療抵抗性前立腺癌患者の肝転移巣組織から樹立され、免疫不全マウスの皮下で継代可能な新規前立腺癌 xenograft である。KUCaP は前立腺癌の臨床上的特徴であるアンドロゲン受容体 (AR) と前立腺特異抗原 (PSA) を発現し、また PSA 産生能は腫瘍体積と正の相関を示すため前立腺癌のアンドロゲン感受性実験モデルとして有用である。

前立腺癌細胞の AR にはしばしば点変異が存在しリガンド特異性が変化すると報告されている。前立腺癌細胞株 LNCaP のアンドロゲン受容体のホルモン結合領域には T877A の変異が存在し抗アンドロゲン剤フルタミドやアンドロゲン以外のステロイドホルモンにより *in vitro* で LNCaP の増殖が促進される。KUCaP の AR はホルモン結合領域に W741C の点変異が存在する。KUCaP の樹立に使用した肝転移組織の AR にも W741C の変異が認められたが、同患者の前立腺腫瘍やリンパ節転移の AR には変異が認められなかった。これらの結果から W741C 変異 AR はビカルタミド治療を受けた患者の肝転移組織内で誘導され、KUCaP で維持されていることが示唆された。W741C 変異 AR のリガンド特異性を検討するために AR 発現ベクターを作成し、ジヒドロテストステロン、ビカルタミド、フルタミドによる転写活性を検討した。W741C 変異 AR は本来のリガンドであるジヒドロテストステロンのみでなくビカルタミドによっても活性化されたが、フルタミドによっても活性化されなかった。これらの結果から KUCaP の樹立に使用された肝転移組織においても治療薬として投与されたビカルタミドが AR に拮抗するのではなくむしろ AR を活性化した可能性が示唆された。

KUCaP 担癌マウスに除睾術を施行することにより KUCaP の腫瘍体積は速やかに縮小し、またマウスの血中 PSA 値も低下することから KUCaP の増殖はアンドロゲン依存性であるといえる。In vitro の結果と同様にビカルタミドが KUCaP の変異 AR に対してアゴニストとして作用するかを検討するために KUCaP 担癌マウスにビカルタミドを投与した。KUCaP の腫瘍体積はビカルタミド投与を行った場合は除睾術を行っても縮小することなく、マウスの血中 PSA 値も高値を示した。

新規アンドロゲン依存性 xenograft, KUCaP を用いたこれらの解析結果より、抗アンドロゲン剤ビカルタミド治療を受

けた患者の腫瘍組織内で誘導された W741C 変異 AR に対してビカルタミドが活性化作用を有し、この変異 AR がビカルタミド治療抵抗性およびビカルタミド投与患者の AWS の一因となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

前立腺癌における内分泌抵抗性の獲得機序の解明とその治療法の開発は患者の予後改善において重要な課題である。申請者らは抗アンドロゲン剤ビカルタミド治療抵抗性の前立腺癌患者の肝転移組織から、マウス皮下で継代可能な新規 xenograft モデル KUCaP を樹立した。KUCaP は前立腺癌の特徴であるアンドロゲン依存性増殖を示し前立腺特異抗原（PSA）を産生する。また KUCaP の発現するアンドロゲン受容体（AR）は W741C の点突然変異を持ち、ビカルタミドに対して正の応答を示すことがルシフェラーゼアッセイで確認された。ビカルタミド投与下の *in vivo* での KUCaP の増殖はアンドロゲン除去で抑制されず、マウスの血中 PSA 値も高値を示した。以上のことから、ビカルタミドによる W741C 変異 AR の活性化がビカルタミド治療抵抗性および抗アンドロゲン剤除去症候群の一因となる可能性が示唆された。

以上の研究は、前立腺癌治療において最も広く投与されている抗アンドロゲン剤ビカルタミドが患者の体内において臨床的に腫瘍増殖を促進する可能性を変異 AR との関連において初めて示した。また、新規アンドロゲン依存性前立腺癌モデル KUCaP は、今後の前立腺癌研究に有用なものになると考えられる。この結果は前立腺癌治療におけるビカルタミド治療抵抗性の機序の解明に貢献し、今後の前立腺癌の抗アンドロゲン治療の研究に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成18年3月13日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。