

難治性前立腺癌に対する治療の現状と問題点： 前立腺癌の再燃の機序

金沢大学大学院医学系研究科癌医科学専攻癌制御学講座集学的治療学（泌尿器科）

溝上 敦, 並木 幹夫

MECHANISMS OF PROSTATE CANCER RECURRENCE

Atsushi MIZOKAMI and Mikio NAMIKI

From the Department of Urology, Kanazawa University

Androgen-deprivation therapy is often the first choice of several therapeutic procedures for advanced prostate cancer. However, despite an initial response to androgen-deprivation therapy, the cancer eventually progresses from an androgen-dependent to an androgen-independent phenotype. Molecular mechanism of development to androgen-independence and recurrence during androgen-deprivation therapy remain unclear. The observation that heterogeneity of AR expression in prostate cancer correlates with malignancy suggests that androgen responsiveness plays an important key role in the progression of prostate cancer. Therefore, it is very important to consider the role of AR and mechanisms of relapse when we treat androgen-independent prostate cancer.

(Acta Urol. Jpn. 48 : 709-711, 2002)

Key words: Recurrence, Prostate cancer, Review

INTRODUCTION

前立腺癌の80~90%はアンドロゲン依存性である。このため castration (surgical or medical) を中心としたホルモン療法が行われ、PSA の低下、腫瘍の縮小や症状の改善をみる。しかし、数年後には多くの進行性前立腺癌はホルモン療法に抵抗するようになり、再燃して患者を死に至らしめる。この再燃の機序は徐々にではあるが、明らかになりつつある。アンドロゲン依存性から非依存性増殖への変化ということから少なくとも androgen receptor (AR) の関与が考えられる。そこでこれまでに明らかになった機序を考えることによって再燃に対する治療法を考えていく必要がある。

CLONAL SELECTION

アンドロゲン依存性の key となるタンパク質は androgen receptor (AR) である。AR は steroid hormone receptor superfamily の中でも glucocorticoid receptor (GR), mineralocorticoid receptor (MR), progesterone receptor (PR) と同じ部類に属している。アンドロゲンは AR に結合して細胞増殖や分化調節など様々な機能をつかさどる。悪性度の高い前立腺癌組織では、前立腺癌の組織像は変化に富んでおり、AR の発現にも heterogeneity が存在していることが多い¹⁾ 特に髄様性に増殖している前立腺癌組織では、AR の発現がしばしば低下している（原田正興先生, per-

sonal communication)。AR の発現していない、つまり、初めからアンドロゲン非依存性の前立腺癌細胞が抗アンドロゲン療法中に徐々に増加し、やがて非依存性癌細胞が主体となるため抗アンドロゲン療法に抵抗するという考えである。AR 発現の消失の機序についてはまだ不明なことが多い。最も考えられることは、AR 発現の転写調節異常である。特に AR promoter 領域にはその発現に非常に重要な purine-rich region をもち、そこに結合する何らかの因子が変化すると AR の発現量も変化すると考えられる (Fig. 1)²⁾ また、purine-rich region の近傍には CpG island も存在し、methylation の関与によって発現が減弱することも知られている³⁾ その他に AR

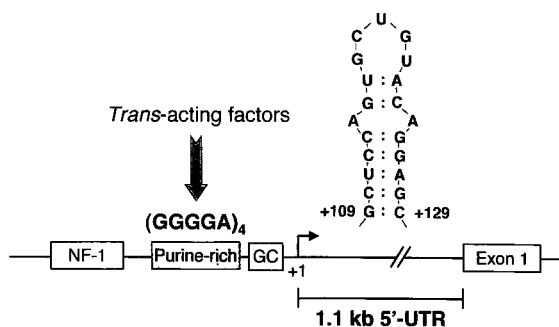


Fig. 1. Structure of AR gene. AR promoter include a purine-rich region that is important for AR transcriptional regulation, and 5'-untranslated region of AR mRNA includes cis-acting element important for translation.

mRNA の 5' 非翻訳領域にも翻訳に関与する重要な領域があり⁴⁾, 翻訳も制御を受けて AR の発現量が減弱する可能性もある。しかし, 再燃した前立腺癌でも AR は存在している例は多い。

ADAPTATION

それを説明する機序として, 第2に環境への適応という仮説がある。この仮説もさらに2つに分類できる。一つは, 前立腺癌細胞が androgen-hypersensitive に変化する可能性である。ホルモン療法中に血清中の低濃度のアンドロゲンに適応するようになり, 低濃度アンドロゲンが増殖を促進する。われわれは, Tumor necrosis factor- α (TNF- α) に前立腺癌細胞 LNCaP が長期間暴露されると, 低濃度のアンドロゲンでも増殖を促進させることを見いだした (Fig. 2)⁵⁾ また, interleukin-6 (IL-6) も同様に低濃度のアンドロゲンでも増殖を促進させることが証明された⁶⁾ さらに現在まで多くの AR の反応性を増大させるような coactivator が存在することが判明している (Fig. 3) (<http://www.mcgill.ca/androgendb/> も参照)。例えば, ARA50 も AR のアンドロゲンに対する感受性を増大させると考えられる⁷⁾ このように cytokine や AR に対する coactivator によってアンドロゲンに対する感受性が増大する。つまり, castration して血

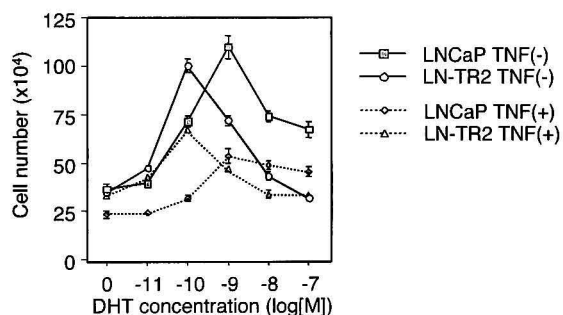


Fig. 2. Androgen-hypersensitivity of LNCaP cells by TNF- α . Long-term exposure of TNF- α causes androgen-hypersensitivity, and low concentration of DHT stimulates LNCaP cell growth.

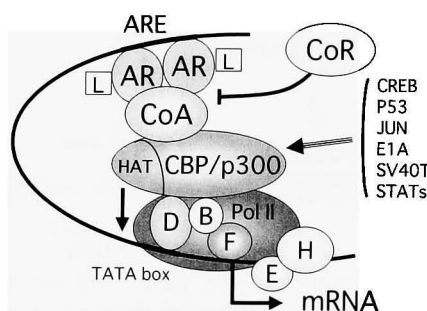


Fig. 3. Interaction between AR and coactivators. CoA: coactivator, CoR: corepressor, HAT: histone acetyltransferase, Pol II: RNA polymerase II.

清中のアンドロゲンが低濃度になってもそれに適応した癌細胞が増殖する可能性がある。もう1つの考えは, 低濃度のアンドロゲンによって引き起こされるアポトーシスに対して抵抗するようにサイトカインや oncogene などが発現し, それが増殖を促進する可能性である。例えば, HER-2/neu oncogene は再燃前立腺癌によく発現していると言われているが⁸⁾。HER-2/neu は LNCaP 細胞では androgen の有無にかかわらず前立腺癌の増殖を促進させる⁹⁾ AR gene の amplification によって AR のアンドロゲンに対する感受性が増大するという仮説もある。再燃前立腺癌では AR gene の amplification の割合が増加しているという¹⁰⁾。しかし, AR gene amplification についての研究はタンパク質レベルでは全く調べられておらず (つまり, AR タンパク質まで正しく翻訳されて増加しているかどうかということ), amplification が androgen-hypersensitive に寄与しているかどうかは疑問の残るところである。

AR MUTATION

第3に AR の mutation による anti-androgen withdrawal phenomenon. 1990年に Veldscholte らが初めて LNCaP 前立腺癌細胞で AR の ligand binding domain に mutation があり, そのために anti-androgen が agonist として作用するという報告をした¹¹⁾ 実際の前立腺癌患者でも anti-androgen 製剤の投与を中止すると症状が改善し, 癌組織の AR 遺伝子を調べると同様の mutation があることが判明した。この anti-androgen withdrawal の生ずる頻度は20~50%と言われている。この機序には, 単に anti-androgen の関与だけでなく, 副腎由来 androgen の関与も考えられる。また, AR に mutation がなくても anti-androgen withdrawal phenomenon をきたす場合があり, まだ機序ははっきりしない。

このように前立腺癌の再燃の機序にはさまざまな因子が関与しているが, これらの機序が複合して再燃する場合も多いと思われる (Fig. 4)。どのような因子が主に再燃に関与しているかをなんらかの方法によって

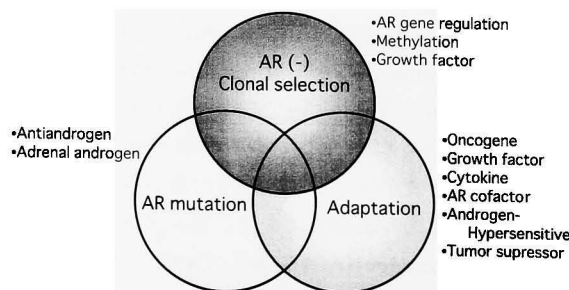


Fig. 4. Mechanisms of recurrence of prostate cancer.

見分けることにより, より有効な再燃前立腺癌の治療, QOL の改善ができるのではないだろうか.

REFERENCES

- 1) Takeda H, Akakura K, Masai M, et al. : Androgen receptor content of prostate carcinoma cells estimated by immunohistochemistry is related to prognosis of patients with stage D2 prostate carcinoma. *Cancer* **77**: 934-940, 1996
- 2) Mizokami A, Yeh SY and Chang C : Identification of 3', 5'-cyclic adenosine monophosphate response element and other cis-acting elements in the human androgen receptor gene promoter. *Mol Endocrinol* **8**: 77-88, 1994
- 3) Jarrard DF, Kinoshita H, Shi Y, et al. : Methylation of the androgen receptor promoter CpG island is associated with loss of androgen receptor expression in prostate cancer cells. *Cancer Res* **58**: 5310-5314, 1998
- 4) Mizokami A and Chang C : Induction of translation by the 5'-untranslated region of human androgen receptor mRNA. *J Biol Chem* **269**: 25655-25659, 1994
- 5) Harada S, Keller ET, Fujimoto N, et al. : Long-term exposure of tumor necrosis factor alpha causes hypersensitivity to androgen and anti-androgen withdrawal phenomenon in LNCaP prostate cancer cells. *Prostate* **46**: 319-326, 2001
- 6) Lin DL, Whitney MC, Yao Z, et al. : Interleukin-6 induces androgen responsiveness in prostate cancer cells through up-regulation of androgen receptor expression. *Clin Cancer Res* **7**: 1773-1781, 2001
- 7) Fujimoto N, Yeh S, Kang HY, et al. : Cloning and characterization of androgen receptor coactivator, ARA55, in human prostate. *J Biol Chem* **274**: 8316-8321, 1999
- 8) Signoretti S, Montironi R, Manola J, et al. : Her-2-neu expression and progression toward androgen independence in human prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* **92**: 1918-1925, 2000
- 9) Craft N, Shostak Y, Carey M, et al. : A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. *Nature Med* **5**: 280-285, 1999
- 10) Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, et al. : In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet* **9**: 401-406, 1995
- 11) Veldscholte J, Ris-Stalpers C, Kuiper GG, et al. : A mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to anti-androgens. *Biochem Biophys Res Commun* **173**: 534-540, 1990

(Received on July 16, 2002)
(Accepted on July 27, 2002)