

〔招待講演〕

前立腺癌における臨床ならびに基礎的研究の現状と課題

千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学 市川 智彦

前立腺癌はアンドロゲン依存性に増殖する。したがって、診断時に既に骨転移を有するような進行癌であっても、アンドロゲン除去療法に代表される内分泌療法により病状は改善する。しかし、その効果は長期には継続せず、約半数は5年以内に癌死に至る。内分泌不応性前立腺癌の克服は、我々泌尿器科医の最も重要な研究テーマの一つであり、その研究の歴史も長い。アンドロゲン受容体（AR）のクローニングによって内分泌不応性となる機序の解析も進んでいるが、臨床レベルでの克服にはまだまだ課題が多い。

千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学では、島崎 淳教授の時代から内分泌不応性となる段階の一つであるアンドロゲン依存性喪失に関する研究を教室の主要なテーマの一つとしてきた。日本泌尿器科学会でもその成果は評価されており、伊藤晴夫教授の時代を通じて、数多くの研究報告をおこない各種研究助成や学術賞などを受賞してきた。従来は動物モデルを用いた実験が研究の主体であったが、分子生物学的手法の進歩によって、臨床検体を直接解析することも容易となった。内分泌不応性獲得の機序を解明することは、有効な治療法を探索することにもつながるため、臨床検体を用いた臨床応用を目指す研究の重要性がさらに増している。本講演では、以下に示すように、千葉大学での研究成果を述べながら、遺伝子解析から新規治療法を目指した最近の取り組みに至るまでの歴史を述べ、今後の展望について考察したい。

固形癌の遺伝子解析に関する主要な研究領域は、大きく分けて1) 発癌に関連する解析、2) 悪性度や予後を診断する解析、3) 転移能の獲得など癌の進展に関連する解析などがある。前立腺癌では、これに加えて内分泌不応性獲得に関する解析がある。前立腺癌はアンドロゲン依存性に増殖することから、AR遺伝子に関する解析が多くの施設において行われている。千葉大学におい

てもAR遺伝子の点突然変異について解析し、内分泌不応性となり癌死した症例から得られた組織の中にコドン877がThrからAlaに変異しているものがあることを見いだした。この変異があると治療薬として用いる抗アンドロゲン薬によってもARが活性化され、癌が進行してしまうことがわかった。これは前立腺癌が内分泌不応性となる一つの機序とされているが、その他ARの増幅、IL-6などリガンドを介さないARの活性化、ARのメチレーション、アポトーシス抵抗性の獲得、神経内分泌分化などの可能性も示されている。

内分泌不応性となり癌死した患者から得られた癌組織と、限局癌から得られた組織からそれぞれDNAを抽出し、loss of heterozygosity (LOH)の解析を行った。その結果、癌の進展と関連するLOHを多数同定し報告した。最近ではlaser capture microdissection (LCM)法によって採取した微量の組織からDNAを抽出し、comparative genomic hybridization (CGH)法によって解析を行っている。CGH解析は全ゲノム領域をスクリーニングする方法として簡便であることや、LOH解析では不可能な染色体の増幅についても同定が可能である。前立腺全摘標本を病理学的に解析すると、同一標本内に癌病巣が複数個独立して存在することが多い。同一標本において発生した2ヶ所の癌病巣からそれぞれLCM法を用いてDNAを抽出しCGH解析を行った。同一患者において発生したものでも、染色体の増幅や欠失のパターンは全く異なっており、多中心性に発癌していることをあらためて証明した。前立腺癌をはじめ多くの固形癌のLOH解析の結果から8pには癌抑制遺伝子が存在することが予想され、多くの施設においてクローニングが試みられてきた。ラット前立腺癌転移モデルを用いたクローニングも試みたが、two hit theoryに合致するいわゆる古典的な癌抑制遺伝子は存在しないとの結論に至っている。

癌組織の解析は癌特異的な変異を同定するのに適しているが、生検を除けば癌組織を得られるのは手術を行ったときのみであり、その手法をそのまま日常診療に生かすことは難しい。それに対して、血液サンプルは容易に採取可能であるため、これを用いてバイオマーカーを同定できれば、日常診療に大きく貢献できる。内分泌不応性患者から得られた血清についてSELDI-TOF MSシステムを用いてバイオマーカーの同定を試みた。その結果、病状の進行とともに発現が増強するピークを同定し、Apolipoprotein C-Iであることを明らかとした。血清抗体価の測定には至っていないため、多数の臨床検体での評価ができず臨床上の意義や有用性については十分な評価はできていない。しかし、このような手法もバイオマーカーを同定する一つの戦略と思われる。

内分泌不応性前立腺癌に対して様々な抗癌化学療法が試みられてきたが、2004年に大規模臨床研究によるtaxotereを用いた化学療法の有用性が相次いで報告された。2007年には我が国でも保険適応となっている。これにより、多くの患者の予後が改善されているが、最終的には治療抵抗性となり死に至る。この段階の患者に対しては、緩和医療が主体となるが、全身状態がある程度保たれている症例もあり、実験的治療や新規治療の開発が必要となる。内分泌不応性となり抗癌剤耐性となったものでも一般にARが発現していることが

示されている。最近になり副腎由来のアンドロゲンが癌細胞内におけるステロイド合成経路の変化によりテストステロンに変換され、ARを活性化していることが示されている。ステロイド合成を阻害する薬剤の有効性が示されており、近い将来の保険適応が期待されている。その他の新規治療法の開発についても、分子標的治療薬を中心に進んでいるが、我々の教室ではセンダイウイルスを用いて活性化した樹状細胞療法についての基礎研究をラットやマウスモデルを用いて行っている。この樹状細胞療法では肺転移の抑制効果が示されており、さらに研究を進めている。

泌尿器科学は臨床系教室であるが、我が国では前立腺癌など泌尿器悪性腫瘍の診療は研究を含めその多くを泌尿器科医が中心となって行っている。欧米では日本と比較して前立腺癌の発生頻度が高いことが示されており、また内分泌療法に対する反応性も異なるとされている。我が国における研究結果をまとめ欧米と比較することによりその相違点を明らかにすることは、前立腺癌の克服に向けた重要な情報となる。これの達成には、未解決の項目を一つ一つ解明していくことが重要である。我が国における泌尿器研究を支える泌尿器科医、すなわちUrologist Scientistを育成することも教室としての大きな使命であると考えている。